

ویرایش ۱۹

اصول طب داخلی هاریسون

بیماری‌های غدد درون‌ریز و متابولیسم



از پزشکان عمومی، دستیاران تخصصی پزشکی، دانشجویان پزشکی  
فارغ التحصیلان و دانشجویان کارشناسی ارشد و دکترای  
علوم پایه پزشکی برای ترجمه و ویرایش دعوت به همکاری می شود.



ویرایش ۱۹

۲۰۱۵

اصول طب داخلی هاریسون

# بیماری‌های غدد درون‌ریز و متابولیسم

تألیف

آنتونی فوسی  
دن لونگو  
جوزف لوسکالزو

دنيس كاسپر  
استفان هوسر  
لاری جیمسون

ترجمه

علی حقیقی  
محمد حسین احمدیان  
دکتر علیرضا بهشادفر  
دکتر علیرضا فتح‌اللهی

با مقدمه

دکتر منوچهر نخبجوانی  
استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران



کتاب ارجمند



عنوان و نام پدیدآور: بیماری‌های غدد درون‌ریز و متابولیسم / تألیف دنیس کاسپر... [و دیگران]؛ ترجمه علی حقیقی، محمدحسین احمدیان، علیرضا بهشادفر، علیرضا فتح‌اللهی.

مشخصات نشر: تهران: کتاب ارجمند، ارجمند، ۱۳۹۵.

مشخصات ظاهری: ۶۲۴ ص، وزیری.

شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۲۰۰-۴۹۸-۷

وضعیت فهرست‌نویسی: فیبا

یادداشت: کتاب حاضر ترجمه بخش‌هایی از کتاب

Harrison's Principles of internal medicine -

19th edition, c2015 است.

موضوع: غدد مترشحه داخلی -- بیماری‌ها، متابولیسم

-- اختلالات

شناسه افزوده: کاسپر، دنیس ال؛ Kasper, Dennis L.

شناسه افزوده: حقیقی، علی، ۱۳۶۷ - مترجم

شناسه افزوده: نخجوانی، منوچهر، ۱۳۲۹ -

مقدمه‌نویس

شناسه افزوده: هریسون، تنسلی راندولف، ۱۹۰۰ -

۱۹۷۸ م. اصول طب داخلی هاریسون.

رده‌بندی کنگره: ۱۳۹۵ ب۹۳ RC۶۴۸/

رده‌بندی دیویی: ۶۱۶/۴

شماره کتابشناسی ملی: ۴۲۰۳۴۵۳

دنيس کاسپر، استفان هوسر، لاری جمسون

آنتونی فوسی، دن لونگو، جوزف لوسکالزو  
**بیماری‌های غدد درون‌ریز و متابولیسم**

ترجمه: علی حقیقی، محمدحسین احمدیان

دکتر علیرضا بهشادفر، دکتر علیرضا فتح‌اللهی

با مقدمه: دکتر منوچهر نخجوانی

فروست: ۱۰۰۷

ناشر: کتاب ارجمند

(با همکاری انتشارات ارجمند)

صفحه‌آرا: حسین اینانلو

طراح داخل متن: سپیده چراغی

مدیر هنری: احسان ارجمند

سرپرست تولید: محبوبه بازعلی‌پور

ناظر چاپ: سعید خانکشلو

چاپ: غزال، صحافی: سیدین

چاپ دوم، شهر یور ۱۳۹۵، ۱۱۰۰ نسخه

شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۲۰۰-۴۹۸-۷

این اثر، مشمول قانون حمایت مؤلفان و مصنفان و هنرمندان مصوب ۱۳۴۸ است، هرکس تمام یا قسمتی از این اثر را بدون اجازه مؤلف (ناشر) نشر یا پخش یا عرضه کند مورد پیگرد قانونی قرار خواهد گرفت.

[www.arjmandpub.com](http://www.arjmandpub.com)

#### مرکز پخش: انتشارات ارجمند

دفتر مرکزی: تهران بلوار کشاورز، بین خیابان کارگر و ۱۶ آذر، پلاک ۲۹۲، تلفن: ۸۹۸۲۰۴۰

شعبه مشهد: ابتدای احمدآباد، پاساژ امیر، طبقه پایین، انتشارات مجد دانش تلفن: ۵۱-۳۸۴۴۱۰۱۶

شعبه رشت: خیابان نامجو، روبروی ورزشگاه عضدی تلفن: ۰۱۳-۳۳۳۳۲۸۷۶

شعبه بابل: خیابان گنج افروز، پاساژ گنج افروز تلفن: ۰۱۱-۳۲۲۷۷۶۴

شعبه ساری: بیمارستان امام، روبروی ریاست تلفن: ۰۹۱۱-۸۰۲۰۹۰

شعبه کرمانشاه: خ مدرس، پشت پاساژ سعید، کتابفروشی دانشمند، تلفن: ۰۸۳-۳۷۲۸۴۸۳۸

بها: ۵۶۰۰۰ تومان

با ارسال پیامک به شماره ۰۲۱۸۸۹۸۲۰۴۰ در جریان تازه‌های نشر ما قرار بگیرید:

ارسال عدد ۱: دریافت تازه‌های نشر پزشکی به صورت پیامک

ارسال عدد ۲: دریافت تازه‌های نشر روان‌شناسی به صورت پیامک

ارسال ایمیل: دریافت خبرنامه الکترونیکی انتشارات ارجمند به صورت ایمیل

## فهرست مطالب

### بخش اول ..... تظاهرات اصلی بیماری‌های غدد ..... ۹

- ۶۷ ..... اختلال عملکرد جنسی ..... ۱۰  
۶۸ ..... هیرسوتیسم (پرمویی) ..... ۲۴  
۶۹ ..... اختلال قاعدگی و درد لگنی ..... ۳۱

### بخش دوم ..... بیماری‌های غدد درون‌ریز ..... ۴۱

- ۳۹۹ ..... اصول اندوکرینولوژی ..... ۴۲  
۴۰۰e ..... دسته‌بندی هورمون‌ها ..... ۴۹  
۴۰۱e ..... هیپوفیز قدامی: فیزیولوژی هورمون‌های هیپوفیزی ..... ۶۲  
۴۰۲ ..... کم‌کاری هیپوفیز ..... ۷۰  
۴۰۳ ..... سندرم‌های تومور هیپوفیز قدامی ..... ۸۳  
۴۰۴ ..... اختلال نوروهیپوفیز ..... ۱۱۲  
۴۰۵ ..... اختلالات غده تیروئید ..... ۱۳۰  
۴۰۶ ..... اختلال قشر غده فوق‌کلیوی ..... ۱۸۸  
۴۰۷ ..... فئوکروموسیتوم ..... ۲۲۵  
۴۰۸ ..... نئوپلازی متعدد غدد درون‌ریز ..... ۲۳۶  
۴۰۹ ..... سندرم‌های خود ایمن پلی‌اندوکراین ..... ۲۵۳

### بخش سوم ..... بیماری‌های غدد تولیدمثل ..... ۲۶۲

- ۴۱۰ ..... اختلالات تکاملی جنسی ..... ۲۶۲  
۴۱۱ ..... اختلالات بیضه و دستگاه تولیدمثلی مذکر ..... ۲۸۱  
۴۱۲ ..... بیماری‌های دستگاه تناسلی مؤنث ..... ۳۱۸  
۴۱۳ ..... یائسگی و درمان هورمونی پس از یائسگی ..... ۳۳۱  
۴۱۴ ..... نازایی و جلوگیری از بارداری ..... ۳۴۳

### بخش چهارم ..... چاقی، دیابت ملیتوس و سندرم متابولیک ..... ۳۵۲

- ۴۱۵e ..... بیولوژی چاقی ..... ۳۵۲

۳۵۲.....	ارزیابی و درمان چاقی.....	۴۱۶
۳۶۴.....	دیابت شیرین: تشخیص، طبقه‌بندی و پاتوفیزیولوژی.....	۴۱۷
۳۸۳.....	مدیریت و درمان دیابت.....	۴۱۸
۴۱۸.....	عوارض مزمن دیابت شیرین.....	۴۱۹
۴۳۶.....	هیپوگلیسمی.....	۴۲۰
۴۴۸.....	اختلالات متابولیسم لیپوپروتئین.....	۴۲۱
۴۷۹.....	سندرم متابولیک.....	۴۲۲

### بخش پنجم اختلالات استخوان و متابولیسم مواد معدنی..... ۴۹۱

۴۹۲.....	متابولیسم مواد معدنی و استخوان در سلامت و بیماری.....	۴۲۳
۵۱۷.....	بیماری‌های غده پاراتیروئید و هوموستاز کلسیم.....	۴۲۴
۵۶۵.....	اوستئوپروز.....	۴۲۵
۵۹۹.....	بیماری پازه و سایر دیسپلازی‌های استخوان.....	۴۲۶e

### نمایه..... ۶۱۷

## مقدمه

بنام خدا

کتاب حاضر ترجمهٔ مبحث بیماری‌های غدد درون‌ریز و متابولیسم چاپ نوزدهم اصول طب داخلی هاریسون حاصل تلاش فشردهٔ آقای علی حقیقی و با همکاری آقایان محمدحسین احمدیان، دکتر علیرضا بهشادفر و دکتر مسعود خدایی می‌باشد که سعی کرده‌اند ترجمه را با رعایت امانت و دقت به خوبی انجام دهند.

با توجه به نقش اساسی کتاب هاریسون در آموزش طب داخلی تلاش گروه‌های همکاران در بسط دانش موجود و توسعه و تقویت آموزش که منجر به تحول کمی و کیفی آموزش پزشکی می‌شود قابل تقدیر است.

استقبال آموزش گیرندگان علوم پزشکی در مراحل مختلف آموزش پزشکی شامل دانشجویان، کارورزان، دستیاران تخصصی و فوق تخصصی و همکاران شاغل باعث تشویق و تلاش بیشتر مترجمین خواهد شد.

**دکتر منوچهر نخبجوانی**

استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران



## بخش اول

### تظاهرات اصلی بیماری‌های غدد

## اختلال عملکرد

۶۷

## جنسی

Kevin T. McVary

تونیکا آلبوژینه فیبروالاستیک موجب بسته شدن غیرفعال وریدهای خروجی و تجمع خون در کورپورا می‌شود. در صورتی که نعوظ کامل حاصل شود و مکانیسم ذکر شده برای بسته شدن وریدها نیز به درستی عمل کند، کورپورا به سیلندری غیر قابل فشردن تبدیل می‌شود که خون قادر به خروج از آن نیست.

دستگاه اعصاب مرکزی (CNS) با تحریک یا مهار مسیرهای نخاعی دخیل در نعوظ و انزال، تأثیر مهمی بر عملکرد جنسی دارد. پاسخ نعوظی بواسطه ترکیبی از عصبدهی مرکزی (سایکونیک) و محیطی (رفلکسونیک) انجام می‌پذیرد. اعصاب حسی که از گیرنده‌های موجود در پوست و نوک آلت منشأ می‌گیرند با هم یکی می‌شوند تا عصب پشتی آلت<sup>۲</sup> را بسازند که از طریق عصب پودندال به‌سوی گانگلیون پشتی ریشه S<sub>2</sub>-S<sub>4</sub> حرکت می‌کند. رشته‌های عصب پاراسمپاتیک که به آلت می‌روند از نورون‌هایی که در ستون میانی جانبی<sup>۳</sup> قطعات نخاعی ساکral (S<sub>2</sub>-S<sub>4</sub>) قرار دارند منشأ گرفته‌اند. عصبدهی سمپاتیک از قطعات نخاعی T-11 تا L-2 منشأ گرفته و از طریق شبکه هیپوگاستریک پایین می‌آیند.

دروندهای عصبی که به تون عضلات صاف می‌رسند برای شروع و حفظ نعوظ بسیار مهم هستند و همچنین تعامل پیچیده‌ای که بین سلول‌های عضله صاف کورپورال و لایه سلولی اندوتلیال پوشاننده آن وجود دارد از اهمیت برخوردار است (شکل ۱-۶۷). اکسید نیتریک که موجب گشاد شدن عروق می‌شود سبب پیشبرد نعوظ می‌گردند درحالی‌که عملکرد اندوتلین-۱ (ET-1) و کیناز Rho مخالف آن است و موجب انقباض عروقی می‌گردد. اکسید نیتریک تحت تأثیر آنزیم نیتریک اکسید سنتاز از L- آرژنین تولید می‌شود و از انتهای اعصاب اتونوم غیرآدرنرژیک غیرکولینرژیک<sup>۴</sup> (NANC) آزاد می‌شود تا در ناحیه بعدسیناپسی بر روی عضلات صاف عمل نماید. اکسید نیتریک تولید<sup>۳، ۵</sup> گوانوزین مونوفسفات حلقوی (Cyclic GMP) را افزایش می‌دهد که موجب شل شدن عضلات صاف می‌گردد (شکل ۲-۶۷). GMP حلقوی به تدریج توسط فسفودی‌استراز نوع ۵

اختلالات عملکرد جنسی ۱۰ تا ۲۵ درصد مردان میانسال و مسن را درگیر می‌کنند. اختلالات عملکرد جنسی مؤنث نیز با شیوع مشابهی رخ می‌دهند. تغییرات جمعیت‌شناسی، رواج یافتن درمان‌های جدیدتر، و آگاهی بیشتر نسبت به اختلالات عملکرد جنسی از سوی بیماران و اجتماع منجر به افزایش موارد تشخیص و هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی مربوط به درمان این اختلال شایع شده است. چون بسیاری از بیماران مایل به آغاز بحث در مورد عملکرد جنسی نیستند، پزشکان باید این مبحث را مستقیماً مطرح کنند تا سابقه اختلالات عملکرد جنسی مشخص شود.

## اختلال عملکرد جنسی مذکر

## فیزیولوژی پاسخ جنسی مذکر

عملکرد طبیعی جنسی مردانه نیازمند وجود عوامل زیر است: (۱) میل جنسی<sup>۱</sup> (سالم، ۲) توانایی در ایجاد و حفظ نعوظ آلت، (۳) انزال و (۴) برطرف شدن نعوظ. لیبدو به تمایل جنسی اشاره دارد و به‌وسیله مجموعه عوامل مختلفی از جمله تحریکات بصری، بویایی، لمسی، شنوایی، تخیلی و هورمونی تحت تأثیر قرار می‌گیرد. عملکرد استروئیدهای جنسی، به‌خصوص تستوسترون، در جهت افزایش لیبدو است. لیبدو می‌تواند در اثر اختلالات هورمونی یا روانی و یا توسط داروها کاهش یابد.

سفت‌شدگی آلت که منجر به نعوظ می‌گردد به افزایش جریان خون در داخل شبکه لاکونار و گشادشدن کامل شریان‌ها و شل‌شدن عضلات صاف کورپورال بستگی دارد. ساختمان میکروسکوپی کورپورا متشکل از توده‌ای از عضلات صاف (ترابکول) است که محتوی شبکه‌ای از عروق مفروش شده با اندوتلیوم (فضاهای لاکونار) می‌باشد. در مرحله بعد فشرده شدن عضلات صاف ترابکولار در برابر

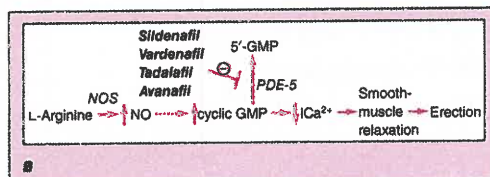
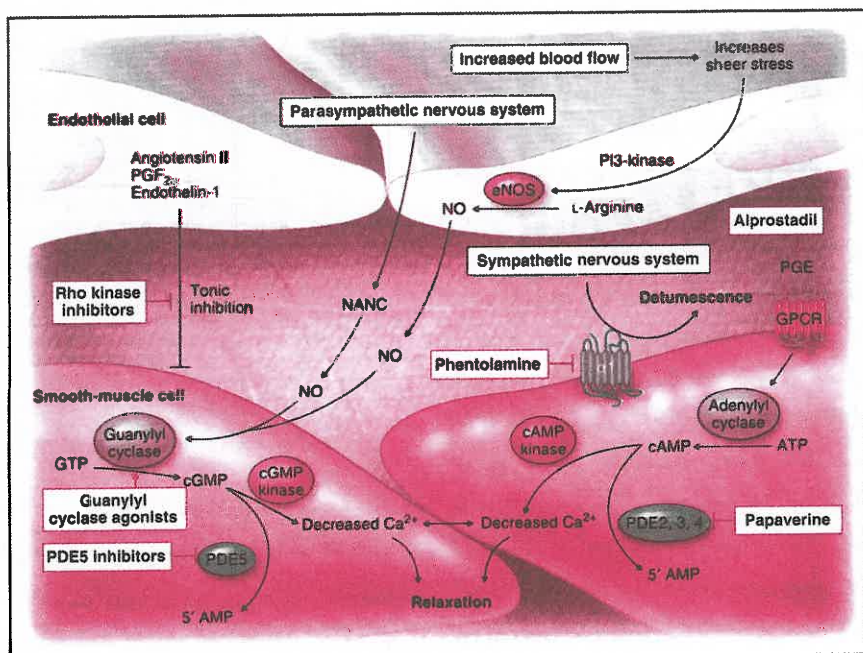
1- libido

2- dorsal nerve of penis

3- Intermediolateral Column

4- nonadrenergic noncholinergic autonomic nerve





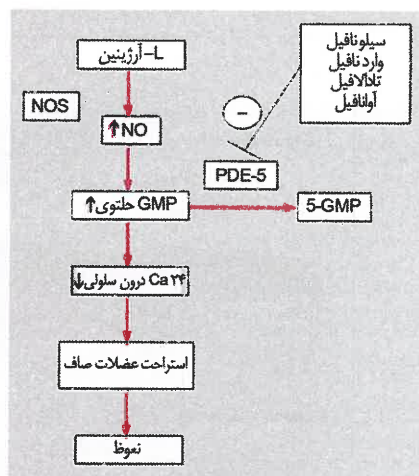
**شکل ۱-۶۷** مسیرهای تنظیم نعوظ و شل شدن عضلات صاف پنیس. **A.** تحریک سیستم عصبی پاراسمپاتی از دو طریق منجر به کاهش جریان در سینوزوئیدهای کاورنوس می‌شود؛ که در هر دو مسیر غلظت اکسید نیتریک (NO) در عضلات صاف افزایش می‌یابد. ۱) انتقال دهنده عصبی در رشته‌های عصبی غیر آدرنرژیک - غیرکولینرژیک (NANC) است؛ ۲) تحریک آنزیم نیتریک اکسید سنتاز اندوتلیومی (eNOS) از طریق اعصاب کولینرژیک موجب افزایش تولید NO می‌شود. در مرتبه بعد، NO تولید شده در اندوتلیوم به درون سلول‌های عضله صاف منتشر شده و به واسطه مسیری که توسط cGMP کنترل می‌شود، موجب کاهش غلظت کلسیم درون سلولی می‌شود که این امر شل شدن عضله را در پی دارد. یک مسیر جداگانه که موجب کاهش غلظت کلسیم درون سلولی می‌شود، به واسطه cAMP کنترل می‌شود. با افزایش جریان خون کاورنوسی و همچنین افزایش سطح VEGF، آزاد شدن NO از اندوتلیوم، از طریق مسیر فسفاتیدیل اینوزیتول ۳ کیناز (PI3K) تداوم می‌یابد. درمان‌های فعال (قرمز) شامل داروهای موثر بر مسیر cAMP مهارکننده‌های فسفودی استراز [PDE] نوع ۵ و آگوئیست‌های گوانیل سیکلاز داروهای موثر بر مسیر cAMP (آلپروستادیل) و داروهای موثر بر هر دو مسیر (پاپاورین) و همچنین واسطه‌های تنوس عصبی<sup>۲</sup> (فنتولامین و مهارکننده‌های Rho کیناز) می‌شود. داروهایی که تولید شده‌اند عبارتند از: آگوئیست‌های گوانیل سیکلاز (به منظور از میان بردن نیاز به NO درون‌زاد) و مهارکننده‌های Rho کیناز (به منظور مهار انقباض تونیک سلول‌های عضلات صاف به واسطه اندوتلین-۱). **B.F.** گیرنده‌های آلفا آدرنرژیک: GPCR، گیرنده‌های متصل به پروتئین G: GTP، گوانوزین فسفات: PGE، پروستاگلندین E، پروستاگلندین B. مسیرهای بیوشیمیایی سنتز و عملکرد NO. سیلدنافیل، واردنافیل و تادالافیل از طریق مهار فسفودی استراز تیپ ۵ (PDE-5) که باعث حفظ غلظت ۳'، ۵'-گوانوزین مونوفسفات حلقوی (GMP حلقوی) در سطح بالایی می‌شود، عملکرد نعوظ را افزایش می‌دهند. NOS، نیتریک اکسید سنتاز؛  $Ca^{2+}$  کلسیم داخل سلولی.

اضطراب یا رفتارهای آموخته شده می‌باشد و به رفتار درمانی یا درمان با داروهایی نظیر مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIs) پاسخ می‌دهد. انزال برگشتی<sup>۴</sup> زمانی ایجاد می‌شود که اسفنکتر داخلی پیشابراه بسته نشود و ممکن است در مردان مبتلا به دیابت یا پس از جراحی‌های گردن مثانه دیده شود.

برطرف شدن نعوظ (detumescence) به واسطه آزاد شدن نوراپی نفرین از اعصاب سمپاتیک، آزاد شدن اندوتلین از سطح عروقی، و انقباض عضلات صاف در اثر فعالیت گیرنده‌های بعد سیناپسی آلفا - آدرنرژیک، و فعال شدن کیناز Rho انجام می‌پذیرد. وقایع فوق موجب افزایش جریان خروجی وریدی و بازگشت مرحله شل شدگی آلت می‌گردند. نشت وریدی می‌تواند سبب رفع نعوظ زودرس شود و علت آن بیشتر مربوط به شل شدن ناکافی عضله صاف کورپورال است تا یک نقص آناتومیک خاص. پریاپیسم (priapism) اشاره به نعوظ مداوم و دردناک دارد که ممکن است با آنمی سلول داسی شکل، حالتهای افزایش انعقادپذیری خون، صدمه طناب نخاعی، یا تزریق داروهای گشادکننده عروق به‌داخل آلت همراه باشد.

### اختلالات نعوظ

**اپیدمیولوژی** اختلال عملکرد نعوظ (ED) را نمی‌توان بخش طبیعی از فرایند سالمندی تلقی کرد. با این وجود، این اختلال با برخی تغییرات فیزیولوژیک و روانی مرتبط با سالمندی در ارتباط است. در مطالعه سالمندی مردان در ماساچوست (SAMM)<sup>۶</sup>، طی بررسی مردان ۴۰ تا ۷۰ ساله جامعه مشخص شد که ۵۲ درصد از پاسخ دهندگان دچار درجاتی از ED هستند. ED کامل در ۱۰ درصد افراد، ED متوسط در ۲۵ درصد و ED خفیف در ۱۷ درصد وجود داشته است. بروز ED متوسط یا شدید بین سنین ۴۰ و ۷۰ سالگی بیش از دو برابر بوده است. در مطالعه سلامت ملی و زندگی اجتماعی<sup>۷</sup> (NHSLs) که بر روی نمونه‌ای از مردان و زنان



**شکل ۶۷-۲** مسیرهای شیمیایی که تحت تاثیر مهارکننده‌های فسفودی استراز نوع ۵ (PDE-5) قرار می‌گیرند. سیلدنافیل، تادالافیل و واردنافیل از طریق مهار PDE-5، نعوظ را افزایش داده و از این طریق غلظت بالای cGMP را حفظ می‌کنند.  $Ca^{2+}$  کلسیم درون سلولی؛ NO، نیتریک اکسید؛ NOS، نیتریک اکسید سنتاز.

(PDE-5) تجزیه می‌شود. مهارکننده‌های PDE-5 نظیر داروهای خوراکی سیلدنافیل<sup>۱</sup>، واردنافیل<sup>۲</sup>، و تادالافیل<sup>۳</sup>، با کاهش تجزیه GMP حلقوی موجب حفظ نعوظ می‌شوند. با این وجود اگر اکسید نیتریک در یک سطح حداقل تولید نشود اضافه کردن مهار کننده PDE-5 مؤثر نخواهد بود. چون این داروها تنها موجب تسهیل آبشار آنزیمی اولیه می‌گردند نه آغاز آن. علاوه بر اکسید نیتریک، پروستاگلاندینهای وازواکتیو (PGF<sub>2α</sub>، PGE<sub>1</sub>) در داخل بافت غاری ساخته می‌شوند که موجب افزایش سطح AMP حلقوی و همچنین منجر به شل شدن سلول‌های عضله صاف غاری می‌گردند.

انزال توسط سیستم اعصاب سمپاتیک تحریک می‌شود که منجر به انقباض اپیدیدیم، وازدفران، سمینال وزیکول و پروستات شده و در نهایت موجب ورود مایع سمینال به‌داخل پیشابراه می‌شود. متعاقب خروج مایع سمینال انقباضات ریتمیک عضلات بولبو کاورنوس و ایسکیوکاورنوس رخ می‌دهد که به انزال می‌انجامد. انزال زودرس معمولاً به‌دلیل

1- sildenafil

2- vardenafil

3- tadalafil

4- retrograde ejaculation

5- erectile dysfunction

6- Massachusetts Male Aging Study

7- National Health and Social Life Survey

می‌باشند. به عنوان مثال کاهش فشار پرشدگی به‌طور ثانویه می‌تواند موجب نشت وریدی شود. عوامل روانی غالباً با سایر عوامل اتیولوژیک همراه هستند و در تمامی موارد باید در نظر گرفته شوند. دیابت، آترواسکلروز و علل وابسته به دارو مسؤول بیش از ۸۰ درصد موارد ED در مردان مسن هستند.

**منشأ عروقی (واسکولوژیک)** شایعترین علت ارگانیک ED اختلال در ورود و خروج خون به آلت است. بیماری آترواسکلروتیک یا آسیب شریانی موجب کاهش جریان خون به سمت فضاهای لاکونار شده که در نهایت منجر به کاهش سفتی و افزایش زمان رسیدن به نعوظ کامل می‌گردد. در صورتی که علی‌رغم ورود خون کافی، خروج خون از طریق وریدهای آلت نیز زیاد باشد، ممن است فرد به ED مبتلا شود. تغییرات ساختاری در اجزای فیبروالاستیک کورپورا می‌تواند سبب کاهش ظرفیت و ناتوانی در فشردن وریدهای تونیکال گردد. شرایط فوق می‌تواند در اثر کهولت سن، افزایش اتصال متقاطع<sup>۲</sup> رشته‌های کلاژن در اثر گلیکوزیله شدن غیرآنزیمی، هیپوکسمی، یا تغییر در سنتز کلاژن در زمینه هیپرکلسترولمی ایجاد شود.

**منشأ عصبی (نوروژیک)** اختلالاتی که بر قسمت ساکرال طناب نخاعی یا رشته‌های اتونومی که به آلت می‌روند اثر می‌گذارند مانع شل شدن عضلات صاف آلت توسط سیستم عصبی شده و در نهایت به بروز ED می‌انجامند. در بیماران مبتلا به آسیب طناب نخاعی، شدت ED به وسعت و سطح ضایعه بستگی دارد. بیماران که ضایعه آنها کامل نیست یا صدمات نخاعی آنها در بخشهای فوقانی طناب نخاعی است در مقایسه با افرادی که دچار ضایعه کامل هستند یا صدمه در قسمتهای تحتانی نخاع واقع شده است با احتمال بیشتری عملکرد نعوظ خود را حفظ می‌کنند. با این‌که ۷۵٪ مبتلایان به آسیب طناب نخاعی تا حدودی توانایی نعوظ دارند، ولی فقط ۲۵٪ آنها می‌توانند به نعوظ کافی برای دخول دست پیدا کنند. سایر اختلالات عصبی که همراهی آنها با ED شایع است، عبارت‌اند از اسکروز متعدد<sup>۳</sup> و نوروپاتی محیطی.

بین ۱۸ تا ۵۹ سال صورت گرفت، ۱۰ درصد از مردان گزارشی مبنی بر عدم توانایی در حفظ نعوظ ارائه دادند (مطابق با گروهی از مردان در MMAS که ED شدید را گزارش کرده بودند). بروز بیماری در گروه مردان ۵۰ تا ۵۹ سال (۲۱ درصد) و در میان افراد فقیر (۱۴ درصد)، مردانی که همسر خود را طلاق داده بودند (۱۴ درصد) و کم سواد (۱۳ درصد) در بالاترین حد خود گزارش شده است.

همچنین بروز ED در مردانی که به برخی اختلالات خاص پزشکی مبتلا هستند بالاتر است؛ این اختلالات عبارتند از: دیابت قندی، چاقی، علائم مربوط به دستگاه ادراری تحتانی ناشی از هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات (BPH)، بیماری قلبی، فشار خون بالا، کاهش HDL و بیماری‌های مرتبط با التهاب سیستمیک بدن (مانند آرتریت روماتوئید)؛ اختلال عملکرد نعوظ و بیماری قلبی - عروقی در سبب‌شناسی نیز مانند پاتوفیزیولوژی دارای اشتراک هستند (برای مثال، اختلال عملکرد اندوتلیوم) و به نظر می‌رسد درجه ED (اختلال عملکرد نعوظ) با شدت بیماری قلبی عروقی مرتبط باشد. در نتیجه در مبتلایان به بیماری‌های عروق محیطی و قلبی عروقی پنهان، ED یک "علامت پیش‌تاز" به شمار می‌آید.

سیگارکشیدن یک عامل خطر ساز قابل ملاحظه در بروز اختلال عملکرد نعوظ (ED) است. داروهایی که در درمان دیابت یا بیماری قلبی - عروقی استفاده می‌شوند نیز عوامل خطر دیگری هستند (به ادامه بحث توجه کنید). در مردانی که به دلیل سرطان پروستات تحت پروترو درمانی یا جراحی بوده‌اند و در افرادی که دچار صدمه قسمت تحتانی نخاع شده‌اند، بروز ED بالاتر است. از علل روانی ED، افسردگی و عصبانیت، استرس ناشی از بیکاری یا سایر علل مرتبط با استرس را می‌توان نام برد.

**پاتوفیزیولوژی ED** می‌تواند از سه مکانیسم عمده زیر ناشی شود: (۱) ناتوانی در شروع (با منشأ روانی، هورمونی یا عصبی)؛ (۲) ناتوانی در پر شدن (با منشأ شریانی)؛ یا (۳) ناتوانی در حفظ حجم خون کافی در شبکه لاکونار (اختلال عملکرد انسداد وریدی). این طبقه‌بندی‌ها ردکننده یکدیگر نیستند و در اکثر بیماران عوامل متعددی در بروز ED دخیل

نوروپاتی محیطی اغلب ناشی از دیابت یا الکلیسم است. جراحی لگن نیز از طریق قطع اعصاب اتونوم می‌تواند منجر به بروز ED گردد.

**منشأ هورمونی (اندوکرینولوژیک)** آندروژن‌ها لیبیدو را افزایش می‌دهند ولی نقش دقیق آنها در عملکرد نعوظ هنوز نامشخص است. در افرادی که سطح تستوسترون بسیار پایین (در حد اختگی) است با تحریکات جنسی یا بصری قادر به ایجاد نعوظ هستند ولی بنظر می‌آید که سطح طبیعی تستوسترون به‌خصوص در مردان مسن‌تر برای عملکرد نعوظ مهم است. اگر ED ناشی از هیپوگنادیسم باشد درمان با آندروژن می‌تواند سبب بهبود عملکرد نعوظ گردد ولی در مواردی که سطح تستوسترون آندروژن طبیعی است مفید نخواهد بود. پرولاکتین بالا می‌تواند با مهار هورمون آزادکننده گونادوتروپین (GnRH) سبب کاهش لیبیدو شود و همچنین قادر است که سطح تستوسترون را کاهش دهد. درمان هیپرپرولاکتینمی با آگونیست‌های دوپامین می‌تواند سبب بازگشت لیبیدو و تستوسترون به حد طبیعی گردد.

**منشأ دیابتی** ED در ۳۵ الی ۷۵ درصد مردان مبتلا به دیابت قندی رخ می‌دهد. مکانیسم‌های پاتولوژیک بیماری عمدتاً به عوارض عصبی و عروقی همراه بادیابت مرتبط هستند. عوارض عروقی بزرگ<sup>۱</sup> در دیابت اساساً در ارتباط با سن هستند درحالی‌که عوارض عروقی کوچک<sup>۲</sup> به طول مدت بیماری و درجه کنترل قند بستگی دارند (**فصل ۴۱۷**). در افراد مبتلا به دیابت سطح نیتریک اکسید سنتاز در بافتهای اندوتلیال و عصبی پایین است.

**منشأ روانی (سایکوزنیک)** دو مکانیسم وجود دارند که موجب مهار نعوظ در ED سایکوزنیک می‌شوند. اول آنکه تحریک سایکوزنیک طناب ساکرال می‌تواند موجب مهار پاسخهای رفلکسوژنیک شود و در نتیجه فعالیت گشادکنندگی عروق را در جریان خون ورودی به آلت مسدود نماید، و دوم آنکه تحریک بیش از حد سمپاتیک در افراد مضطرب باعث افزایش تون عضلات صاف آلت می‌شود. شایعترین علل ED سایکوزنیک شامل موارد زیر هستند: اضطراب عملی<sup>۳</sup>،

افسردگی، ناسازگاری در ارتباط، فقدان جذابیت، مهار جنسی، تضاد در رجحان جنسی، سوءاستفاده جنسی در دوران کودکی، و ترس از حاملگی یا بیماری‌های مقاربتی. تقریباً تمامی بیماران مبتلا به ED حتی اگر دارای یک زمینه ارگانیک واضح و روشن نیز باشند، در واکنش به بروز ED به یک مولفه روانی نیز دچار خواهند شد.

**وابسته به دارو** تخمین زده می‌شود که ۲۵ درصد از مردانی که به بخش سرپایی کلینیک‌های عمومی مراجعه می‌کنند مبتلا به ED ناشی از دارو (**جدول ۱-۶۷**) باشند. عوارض مربوط به داروها به ویژه در افراد مسن به صورت افزایشده است. علاوه بر اثر خود دارو، ممکن است بیماری تحت درمان نیز در اختلال عملکرد جنسی دخیل باشد. در میان داروهای ضد فشارخون، دیورتیک‌های تیازیدی و بتابلوکرها بیش‌ازهمه در بروز این پاتولوژی نقش دارند. بلوک‌کننده‌های کانال کلسیم و مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتنسن به میزان کمتری باعث بروز ED می‌شوند. این داروها ممکن است با تأثیر مستقیم در سطح کورپورال عمل نمایند (نظیر بلوک‌کننده‌های کانال کلسیم) یا به‌طور غیرمستقیم و از طریق کاهش فشارخون لگنی که در افزایش سفتی آلت نقش مهمی را ایفا می‌نماید، وارد عمل شوند. آلفاآدرنژیک بلوکرها با احتمال کمتری سبب بروز ED می‌شوند. استروژن‌ها، آگونیست‌های GnRH، آنتاگونیست‌های H<sub>2</sub> و اسپرونولاکتون از طریق مهار تولید گونادوتروپین یا بلوک کردن عملکرد آندروژن باعث ED می‌شوند. داروهای ضد افسردگی و ضد سایکوز - به‌خصوص نورولپتیک‌ها، تری‌سیکلیک‌ها و SSRIs - با بروز مشکلاتی در نعوظ، انزال، ارگاسم و میل جنسی همراه‌اند.

اگر همراهی قوی بین شروع یک دارو و بروز ED وجود داشته باشد، باید داروهای جانشین را مد نظر داشت. از سوی دیگر از آنجایی که ممکن است ثابت کردن نقش یک دارو در بروز بیماری مشکل باشد، درمان ED بدون تلاش مکرر در تغییر دادن داروها نیز اغلب عملی خواهد بود.

1- Macrovascular Complications

2- Microvascular Complications

3- performance anxiety



## رویکرد به بیمار: اختلال عملکرد نعوظ

برقراری ارتباط خوب بین پزشک و بیمار به آشکار شدن علل احتمالی ED کمک می‌نماید، چون بسیاری از این علل نیاز به بحث در خصوص مسائل شخصی و موضوعاتی دارند که ممکن است حجب و حیا اجازه صحبت کردن در آن خصوص را ندهد. به همین دلیل اغلب شخص ارایه دهنده مراقبت‌های اولیه فرد مناسبی برای شروع ارزیابی است. با این حال، درصد قابل ملاحظه‌ای از مردان، ED را تجربه می‌کنند و در صورتی که پزشک به صورت بی‌برده نپرسد، تشخیص داده نمی‌شوند. شایع‌ترین علل کم گزارش شدن ED شرم بیمار از بیان آن، و بی توجهی پزشک است. در صورتی که پزشک آغازکننده بحث باشد، بیماران تمایل بیشتری برای صحبت درباره توانایی جنسی‌شان خواهند داشت. برای اطلاع از اینکه ED ناشی از علل فیزیکی یا روانی است یا معلول عوامل متعددی است، اخذ شرح حال کامل طبی و جنسی ضروری است (شکل ۳-۶۷).

باید با بیمار و همچنین شریک جنسی وی در خصوص شرح حال جنسی مصاحبه کرد. لازم است ED از سایر مشکلات جنسی مانند انزال زودرس افتراق داده شود. عوامل مربوط به شیوه زندگی مانند گرایش جنسی، اضطراب بیمار از ED، اضطراب عملی و جزئیات تکنیک‌های جنسی باید مشخص شوند. پرسش‌نامه‌های استاندارد برای ارزیابی ED در دسترس می‌باشند که عبارتند از: شاخص بین‌المللی عملکرد نعوظی (IIEF)<sup>۱</sup> و فهرست سلامتی جنسی مردان (SHIM)<sup>۲</sup> که نسخه مختصرتر و قابل اجراتری از IIEF می‌باشد.

بررسی اولیه ED با بازنگری شرح حال طبی، جراحی، جنسی و روانی - اجتماعی آغاز می‌گردد. در شرح حال باید به سابقه تروما، جراحی یا رادباسیون لگن در بیمار توجه نمود. با توجه به افزایش آگاهی‌ها در مورد وجود ارتباط بین علایم سیستم ادراری تحتانی و ED، ارزیابی وجود علایم انسداد خروجی مثانه، توصیه

داروهای مرتبط با اختلال عملکرد نعوظ	جدول ۱-۶۷
داروها	طبقه‌بندی
تبارزیدها	دیورتیکها
اسپیرونولاکتون	
مسدودکننده‌های کانال کلسیم	داروهای ضدپرفشاری خون
متیل دوبا	
کلونیدین	
رزرین	
یتابلوکرها	
گوانتیدین	
دیگوکسین	داروهای قلبی / ضدهیپرلیپیدمی
ژمفبروزیل	
کلوفیرات	
مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین	ضدافسردگی‌ها
ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای	
لیتیوم	
مهارکننده‌های منوآمین اکسیداز	
بوتیروفوننها	آرامبخش‌ها
فنتوزینها	
رانیتیدین	آنتاگونیست‌های H <sub>2</sub>
سایمتیدین	
پروژسترون	هورمون‌ها
استروژن‌ها	
کورتیکواستروئیدها	
آگونیستهای GnRH	
مهارکننده‌های 5α ردوکتاز	
سیپروترون استات	
سیکلوفسگامید	داروهای سیتوتوکسیک
متوترکسات	
روفرن A (Roferon-A)	
دیزوپیرامید	آنتی‌کولینرژیک‌ها
داروهای ضد تشنج	
انانول	مواد سادی‌آور
کوکائین	
ماری‌جوانا	

اختصارات: GnRH، هورمون آزادکننده‌گنادوتروپین.

1- International index of erectile function

2- Sexual health inventory for men

هر چند که هیپرپرولاکتینمی شایع نیست ولی سطح پرولاکتین سرم باید اندازه گیری شود چون کاهش لیپیدو و یا اختلال نعوظ می تواند علامتی از وجود پرولاکتینوما یا سایر ضایعات توده ای زین ترکی باشد (فصل ۴۰۳).



به مواد مخدر، باید در خصوص نقش این عوامل در پیشرفت ED تحت مشاوره قرار گیرند.

درمان‌های رایج عبارتند از: درمان خوراکی با مهارکننده PDE-5 (شایع‌ترین شکل درمان)، درمان‌های تزریقی، درمان با تستوسترون، وسایل آلتی<sup>۴</sup> (پروتز) و درمان‌های روان‌شناسی. علاوه بر اینها، یافته‌های محدودی وجود دارد که نشان می‌دهد درمان عوامل خطر و بیماری‌های همراه (مانند کاهش وزن، ورزش، کاهش استرس و ترک سیگار) ممکن است به بهبود عملکرد نعوظی بیانجامد. تصمیمات درمانی باید ترجیحات و انتظارات بیمار و شرکای او را در نظر داشته باشد.

### داروهای خوراکی

سildenafil، تadalafil، و vardenafil، تنها داروهای خوراکی تأیید شده و مؤثر در درمان ED هستند. این سه دارو به‌طور بارز موجب بهتر شدن کنترل ED می‌گردند چون این داروها در درمان طیف گسترده‌ای از علل ED از جمله علل روانی، دیابتی، عروقی، پس از پروستاتکتومی رادیکال (روشهای نگاه‌دارنده عصب<sup>۵</sup>)، و صدمه طناب نخاعی مؤثرند. این داروها مهارکننده انتخابی و قوی PDE-5 هستند؛ PDE-5 ایزوفرم غالب فسفودی‌استراز در آلت می‌باشد. مقدار تجویز این داروها بتدریج افزایش داده می‌شود و موجب تقویت نعوظ بعد از تحریک جنسی می‌شوند. شروع اثر دارو بسته به نوع دارو و آخرین وعده غذایی از ۳۰ تا ۱۲۰ دقیقه طول می‌کشد. در بیماران مسن، کسانی که همزمان از مسدودکننده‌های آلفا استفاده می‌کنند، افراد دچار نارسایی کلیه، یا بیمارانی که در حال مصرف داروهای مهارکننده مسیر متابولیک CYP3A4 در کبد هستند (نظیر اریترئومايسين، سایمتیدین، کتوکونازول و احتمالاً ایتراکونازول و میفراذل) شروع درمان باید با دوزهای پایین باشد چون این داروها ممکن است موجب افزایش غلظت سرمی مهارکننده‌های PDE-5 گردند یا افت فشار خون را تشدید نمایند.

در ابتدا، نگرانی‌هایی در خصوص تأثیرات داروهای

مقدار آن پایین باشد در مرحله بعد برای تعیین اینکه آیا منشأ هیپوگنادیسم، اولیه (بیضه‌ای) یا ثانویه (هیپوتالاموس - هیپوفیزی) است باید به بررسی سطح گونادوتروپین پرداخت (فصل ۴۱۱). بررسی بیوشیمی سرم، CBC و وضعیت چربیهای خون (اگر اخیراً انجام نشده است) ممکن است ارزشمند باشد چون به کمک آن می‌توان آنمی، دیابت، هیپرلیپیدمی یا سایر اختلالات سیستمیک همراه با ED را مشخص کرد. اندازه‌گیری PSA (آنتی‌ژن اختصاصی پروستات) سرم باید طبق دستورالعمل بالینی توصیه شده انجام گیرد (فصل ۱۱۵). بندرت ممکن است انجام تستهای تشخیصی اضافی‌تر برای ارزیابی ED ضرورت یابد. با این وجود ممکن است در برخی بیماران خاص انجام تستهای اختصاصی پیرامون مکانیسم‌های پاتولوژیک ED دید تازه‌ای فراهم آورد و در انتخاب شیوه درمانی کمک‌کننده باشد. تستهای اختصاصی اختیاری شامل موارد زیر هستند: ۱) بررسی نعوظ و سفتی شبانه آلت؛ ۲) تستهای عروقی (تزریق مواد وازواکتیو در مطب، اولتراسوند داپلر آلت، آنزوبوگرافی آلت، کاورنوزوگرافی / کاورنوزومتري تزریقی دینامیک)؛ ۳) تستهای عصبی (درک ارتعاش با درجه‌بندی بیوتزبومتري<sup>۱</sup>، پتانسیل‌های برانگیخته حس پیکری<sup>۲</sup>)؛ و ۴) تستهای تشخیصی روانشناختی. اطلاعاتی که از انجام تستهای مذکور بدست می‌آید باید با توجه به تهاجمی بودن و هزینه انجام این روشها سنجیده شود.

### درمان اختلالات نعوظ

#### آموزش بیمار

در درمان ED آموزش بیمار و شریک جنسی ضروری می‌باشد. در درمان هدفمند<sup>۲</sup>، آموزش سبب تسهیل فهم بیماری، نتایج تستها و انتخاب درمان می‌گردد. بحث و بررسی بر سر درمانهای مختلف به روشن شدن بهترین درمان پیشنهادی و مشخص شدن خط اول و دوم درمان کمک می‌نماید. بیمارانی که دارای شیوه زندگی پر مخاطره هستند نظیر چاقی، سیگار کشیدن، اعتیاد به الکل، یا اعتیاد

1- biothesiometry-graded vibratory perception

2- somatosensory evoked potentials

3- goal-directed therapy 4- Penil device

5- nerve-sparing procedures



نمی‌دهند، تجویز تستوسترون تکمیلی به همراه یک مهارکننده PDE-5 به بهبودی عملکرد نعوظ کمک می‌کند. این داروها تأثیری بر انزال، ارگاسم یا میل جنسی ندارند. عوارض جانبی مهارکننده‌های PDE-5 عبارت‌اند از: سردرد (۱۹ درصد)، برافروختگی صورت (۹ درصد)، سوءهاضمه (۶ درصد) و گرفتگی بینی (۴ درصد). تقریباً ۷ درصد مردان استفاده کننده از سیلدنافیل ممکن است دچار تغییر گذرا در دید رنگی شوند (اثر هاله آبی<sup>۱</sup>)، و ۶٪ از مردانی که تادالافیل مصرف می‌کنند، دچار درد پهلوی می‌شوند. تجویز مهارکننده‌های PDE-5 در مردانی که به دلیل بیماری قلبی عروقی تحت درمان با نیترات‌ها به صورت خوراکی، زیرزبانی، از راه بینی یا موضعی هستند، ممنوع است. این داروها ممکن است اثرات پایین آورنده فشارخون را تشدید کرده و موجب شوک عمیق گردند. همچنین آمیل / بوتیل نیترات‌ها (poppers) ممکن است اثرات سینرژیک کننده بر روی فشارخون داشته باشند. در بیمارانی که دچار نارسایی احتقانی قلب و کاردیومیوپاتی هستند نیز به دلیل خطر کلاپس عروقی تجویز مهارکننده‌های PDE-5 ممنوع است. چون فعالیت جنسی باعث افزایش مصرف فیزیولوژیک می‌شود [۵ تا ۶ معادل متابولیکی (METS)]، توصیه بر اینست که پزشکان در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر فعال، نارسایی قلبی، افت فشارخون مرزی، کاهش حجم خون و افرادی که تحت رژیم‌های ترکیبی ضد فشارخون هستند، در تجویز هر نوع دارویی که موجب افزایش فعالیت جنسی می‌شود موارد احتیاط را رعایت نمایند.

هرچند که داروهای مختلف مهارکننده PDE-5 مکانیسم عمل مشابهی دارند، ولی میان چهار داروی این گروه، تفاوت‌های اندکی وجود دارد (جدول ۲-۶۷). تادالافیل از نظر نیمه عمر طولانی‌ترش، منحصربه‌فرد است. در حالی که به نظر می‌رسد آوانافیل تأثیر خود را سریع‌تر از دیگر داروها نشان می‌دهد. هر چهار داروی این گروه، برای بیماران مبتلا به ED در تمام سنین، با هر شدتی، و با هر علتی، موثرند. علی‌رغم وجود تفاوت‌های فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک بین این داروها، تفاوت آشکار بالینی میان آنها وجود ندارد.

مهارکننده PDE-5 بر سیستم قلبی عروقی وجود داشت. این داروها می‌توانند به صورت یک گشادکننده عروقی ضعیف عمل کنند و هشدارهایی در خصوص وقوع هیپوتنشن وضعیتی در صورت مصرف همزمان آنها با آلفابلاکرها وجود دارد. تجویز PDE-5i در مردانی که آلفابلاکر مصرف می‌کنند، ممنوع نیست اما لازم است پیش از شروع درمان وضعیت فشارخون آنها به یک حالت پایدار رسیده باشد. در خصوص افزایش حوادث قلبی عروقی در پی مصرف PDE-5iها نیز نگرانی‌هایی وجود دارد. با این حال ایمنی این داروها در چندین کارآزمایی کنترل شده با گروه شاهد تأیید شده است، به صورتی که در این کارآزمایی‌ها، میزان ایسکمی میوکارد یا میزان مرگ‌ومیر کلی در مصرف‌کنندگان این داروها با گروه شاهد تفاوتی نداشته است.

کارآزمایی‌هایی تصادفی‌شده متعددی اثربخشی این کلاس دارویی را نشان داده‌اند. هیچ یافته‌ای در حمایت از برتری یک مهارکننده PDE-5 نسبت به دیگری وجود ندارد. تفاوت‌های ظریف بین داروها ممکن است ارتباط بالینی متفاوتی داشته باشد (جدول ۲-۶۷).

ممکن است بیماران به چندین دلیل به مهارکننده PDE-5 پاسخ ندهند (جدول ۳-۶۷). ممکن است برخی بیماران مهارکننده‌های PDE-5 را ثانویه به اثرات جانبی ناشی از اتساع عروق در سایر بافت‌های پروردهنده PDE-5 (به غیر از آلت) و یا مهار ایزوآنزیم‌های همولوگ خارج از آلت (مثل PDE-6 موجود در رتین) تحمل نکنند. اختلال دید ناشی از اثرات مهارکننده PDE-5 بر روی PDE-6 کوتاه‌مدت است و تنها در سیلدنافیل گزارش شده است و به نظر نمی‌رسد از نظر بالینی اهمیت داشته باشد. نگرانی جدی‌تر، احتمال ایجاد نوروپاتی ایسکمیک اپتیک قدامی غیرشریانی است (nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy). با وجود اینکه یافته‌های حمایت‌کننده از این عارضه، محدود هستند اما برای احتیاط باید از مصرف این داروها در مردانی که سابقه نوروپاتی ایسکمیک اپتیک قدامی غیرشریانی دارند اجتناب ورزید.

در مردان مبتلا به هیپوگنادیسم که اختلال عملکرد نعوظ دارند و به مهارکننده‌های PDE-5 به تنهایی پاسخ



ویژگی‌های داروهای مهارکننده PDE-5					جدول ۲-۶۷
دارو	زمان تاثیر	نیمه عمر	دوز	عوارض جانبی	موارد منع مصرف
سیلدنافیل	T <sub>max</sub> ۳۰ تا ۱۲۰ دقیقه	۲ تا ۵ ساعت	۲۵ تا ۱۰۰ mg دوز شروع ۵۰ mg	سردرد، برافروختگی چهره، سوءهاضمه، گرفتگی بینی، تغییر در بینایی	مصرف نیتراها هیپوتنشن عوامل خطر ساز قلبی عروقی رتینیت پیگمنتوزا در صورت مصرف برخی داروهای ضد رتروویروسی، باید دوز دارو تغییر یابد در صورت مصرف آلفابلاکر، دوز آن باید ثابت باشد
واردنافیل	T <sub>max</sub> ۳۰ تا ۱۲۰ دقیقه	۴/۵ ساعت	۵ تا ۱۰ mg	سردرد، برافروختگی صورت، رینیت، سوءهاضمه	همانند سیلدنافیل ممکن است اندکی QT را طولانی‌تر کند، استفادهٔ همزمان با داروهای ضد آریتمی کلاس I
تادالامیل	T <sub>max</sub> ۳۰ تا ۶۰ دقیقه	۱۷/۵ ساعت	۱۰ mg، ۲۰ mg؛ ۲/۵ یا ۵ mg برای مصرف روزانه	سردرد، سوءهاضمه، کمردرد، گرفتگی بینی، درد عضلانی	همانند سیلدنافیل
آوانافیل	T <sub>max</sub> ۳۰ دقیقه	۳ تا ۵ ساعت	۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ mg	سردرد، برافروختگی صورت گرفتگی بینی، ناروفارنژیت کمردرد	همانند سیلدنافیل

قرار نمی‌گیرد

قرار نمی‌گیرد

قرار نمی‌گیرد

قرار نمی‌گیرد

وسایل مکشی انقباضی<sup>۱</sup>

وسایل مکشی انقباضی (VCD) درمانهای غیرتهاجمی هستند که کارآیی آنها بخوبی ثابت شده است. این شیوه درمان جایگزین منطقی در بیماران انتخابی است که قادر به مصرف سیلدنافیل نیستند یا مایل به انجام سایر مداخلات درمانی نمی‌باشند. VCD موجب کشیدن خون وریدی به داخل آلت می‌شود و با یک حلقه انقباضی بازگشت آن را محدود می‌کند و بنابراین نعوظ حفظ می‌گردد. عوارض جانبی استفاده از VCD عبارت‌اند از درد، بیحسی، کبودشدگی و انزال تغییر یافته. علاوه بر آن بسیاری از بیماران از کاربرد دشوار آن و اینکه نعوظ القا شده دارای ظاهر و احساس غیرفیزیولوژیک است شکایت دارند.

آلپروستادیل داخل پیشابراهی<sup>۲</sup>

اگر بیماری به داروهای خوراکی جواب ندهد درمان منطقی بعدی استفاده از مواد وازواکتیو به صورت داخل پیشابراهی یا خود تزریقی<sup>۳</sup> است. پروستاگلاندین E<sub>1</sub> داخل پیشابراهی (آلپروستادیل) که به شکل گلوله‌های نیمه جامد است (مقدار مصرف از ۱۲۵ تا ۱۰۰۰ میکروگرم) از طریق یک اپلیکاتور در محل گذاشته می‌شود. تقریباً ۶۵ درصد مردانی که در مطب آلپروستادیل داخل پیشابراهی استفاده می‌نمایند دچار نعوظ می‌شوند اما تنها ۵۰ درصد از آنها مقاربت موفقیت آمیزی را در منزل تجربه می‌کنند. وارد کردن دارو به داخل پیشابراه در مقایسه با تزریق داخل کاورنوز با کاهش قابل توجهی در بروز پریاپیسم همراه است.

خودتزریقی داخل جسم غاری<sup>۴</sup>

تزریق فرمولاسیونهای صناعی آلپروستادیل در ۷۰ الی ۸۰ درصد بیماران مبتلا به ED مؤثر هستند اما به دلیل ماهیت تهاجمی راه تجویز آن ترک مصرف آن شایع است. مقدار مصرف از ۱ تا ۴۰ میکروگرم متغیر است. درمان تزریقی در مردانی که دارای سابقه حساسیت دارویی

مواردی که باید در صورت عدم موفقیت در درمان اختلال نعوظ با مهارکننده PDE-5\* در نظر گرفته شوند

جدول ۳-۶۷

- بررسی اینکه دارو حداقل ۶ روز و در حداکثر دوز استفاده شده باشد، قبل از تأیید عدم پاسخ‌دهی بیمار به مهارکننده PDE-5\* انجام پذیرد.
- مصرف دارو بعد از یک غذای پرچرب
- عدم تحریک فیزیکی و روانی در زمان فعالیت جنسی پیش از دخول برای تحریک ساخت NO\* اندوژن
- هاپیوگنادیسم نامشخص
- PDE-5\* سفودی استرواز نوع ۵ و NO: اکسید نیتریک

## درمان با آندروژن

در درمان هر دو نوع اولیه و ثانویه هیپوگنادیسم از تستوسترون جایگزین استفاده می‌شود (فصل ۴۱۱). تجویز آندروژن مکمل در شرایطی که سطح تستوسترون طبیعی است بندرت اثربخش خواهد بود و توصیه نمی‌شود. روشهای تجویز آندروژن عبارت‌اند از ژل‌ها و برچسب‌های پوستی، تجویز تزریقی استرهای طویل‌الانر تستوسترون (انانتات و سیپیونات) و فرآورده‌های خوراکی (مشتقات ۱۷-آلفا آلئیکه) (فصل ۴۱۱). فرآورده‌های خوراکی آندروژن، به صورت بالقوه دارای اثرات هپاتوتوکسیک (سمیت کبدی) هستند و نباید مورد استفاده قرار بگیرند.

مردانی که تستوسترون دریافت می‌کنند باید بعد از ۱-۳ ماه و سپس حداقل سالیانه، از نظر سطح تستوسترون، نعوظ و عوارض جانبی مورد بررسی قرار گیرند؛ عوارض جانبی ممکن است شامل موارد زیر باشد: ژنیکوماستی، آپنه خواب، پیدایش علائم مجاری ادراری تحتانی یا هایپرپلازی خوش خیم پروستات یا تشدید این علائم، سرطان پروستات، کاهش سطح HDL، اریتروسیتوز، افزایش آزمایشات عملکردی کبد و کاهش باروری. ارزیابی‌های مجدد دوره‌ای عبارتند از: اندازه‌گیری CBC و PSA و معاینه انگشتی رکتوم (DRE). درمان در بیمارانی که به مدت ۳ ماه به درمان پاسخ نداده‌اند باید متوقف شود.

1- Vacuum Constriction

2- Intraurethral Alprostadil

3- self-injection

4- Intracavernosal Self-Injection

جنسی داشته باشد درمان هر دو شریک جنسی ارجح است.

## اختلال عملکرد جنسی در جنس مونث

اختلال عملکرد جنسی مونث (FSD) به طور سنتی شامل اختلالات میل، برانگیختگی، درد، و ارگاسم خاموش است. عوامل خطر ساز مرتبط با FSD مشابه عوامل مربوط به جنس مذکر هستند: بیماری قلبی-عروقی، اختلالات اندوکراین، هیپرتانسیون، اختلالات نورولوژیک، و سیگار کشیدن (جدول ۴-۶۷).

### اپیدمیولوژی

داده‌های اپیدمیولوژیک محدود هستند ولی تخمین‌های موجود حاکی از آن اند که قریب به ۴۳٪ زنان لاقل از یک مشکل جنسی شکایت دارند. علی‌رغم تمایلی که اخیراً به علل فیزیکی FSD نشان داده می‌شود، اختلالات مرحله میل و برانگیختگی (از جمله مشکلات روان‌سازی<sup>(۲)</sup>) همچنان شایع‌ترین مشکلاتی هستند که در یک تحقیق جامعه‌نگر اظهار می‌شوند.

### فیزیولوژی پاسخ جنسی مونث

پاسخ جنسی مؤنث نیازمند حضور استروژن‌ها است. آندروژن‌ها نیز احتمالاً نقش دارند ولی کمتر اثبات شده است. استروژن‌ها و آندروژن‌ها در دستگاه عصبی مرکزی بصورت هم‌افزا عمل می‌کنند و برانگیختگی و پاسخ جنسی را تقویت می‌نمایند. در تعدادی از مطالعات، تقویت لیبیدوی زنان در مراحل قبل از تخمک‌گذاری چرخه قاعدگی گزارش شده است، و این نشان می‌دهد که هورمون‌های دخیل در فوران هنگام تخمک‌گذاری (مثل استروژن‌ها) سبب افزایش میل جنسی می‌شوند.

انگیزش جنسی تا حد زیادی تحت تأثیر ساختار و شرایطی است که فرد در آن قرار دارد، نظیر محیط اطراف و عوامل مربوط به شریک جنسی. هنگامی که میل جنسی به

هستند و در افرادی که در معرض خطر پریایسزم می‌باشند (حالت‌های افزایش انعقادپذیری خون، بیماری سلول داسی شکل) ممنوع است. عوارض جانبی شامل اثرات سوء موضعی، نعوظ طولانی‌مدت، درد و بروز فیبروز در استفاده طولانی‌مدت است. گاهی ترکیبات مختلف آلپروستادیل، فنتولامین و/یا پاپاورین نیز مورد استفاده قرار می‌گیرند.

### جراحی

شکل دیگری از درمان اختلال عملکرد نعوظ (ED) که کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرد کاشت پروتزهای نیمه سخت یا قابل باد کردن<sup>(۱)</sup> در آلت، به روش جراحی است. انتخاب پروتز به ترجیح بیمار بستگی دارد و باید وضعیت بدنی و مهارت دستی (manual dexterity) که ممکن است بر توانایی بیمار در دستکاری وسیله اثر بگذارد، در نظر گرفته شود. به علت دائمی بودن وسایل پروتز، باید به بیمار توصیه کرد که در آغاز، درمان‌های کمتر تهاجمی را برگزیند. این شیوه درمانی تهاجمی است و با عوارض بالقوه‌ای همراه است و در کل جهت درمان موارد مقاوم ED نگه داشته می‌شود. استفاده از پروتزهای آلت علیرغم هزینه بالا و تهاجمی بودن آن میزان بالایی از رضایت خاطر بیماران و شریک‌های جنسی آنان را به دنبال دارد.

### سکس تراپی

ممکن است یک دوره sex therapy برای بررسی عوامل بین فردی خاص که بر عملکرد جنسی تأثیر می‌گذارند کمک‌کننده باشد. به‌طور کلی sex therapy شامل بحث و بررسی در جلسات حضوری و تمرینات خاص در منزل برای فرد و ارتباط وی می‌باشد. درمان روانی - جنسی شامل تکنیک‌هایی مانند: تمرکز حواس (ماساژ نواحی غیرتناسلی<sup>(۲)</sup>)، تمرینات آگاهی حسی، تصحیح درک اشتباه از تمایلات جنسی و درمان مشکلات بین شخصی (مثل گفت و گوی راحت درباره مسائل جنسی، زمان‌بندی رابطه جنسی فیزیکی و مداخلات رفتاری) می‌باشد. این رویکردها در بیمارانی که اختلال نعوظ در آنها سایکوزنیک (روانزاد) یا اجتماعی است ممکن است مفید باشد هرچند یافته‌های کارآزمایی‌های تصادفی شده، اندک و ضد و نقیض هستند. در صورتی که بیمار در حال حاضر هم رابطه

## عوامل خطر ساز برای اختلال

## عملکرد جنسی مؤنث

جدول ۴-۶۷

بیماری نورولوژیک: سکنه مغزی، آسیب طناب نخاعی، بارکینسونیسم
تروما، جراحی تناسلی، پرتوانی
اندوکرینوبانی ها: دیابت، هیپرپرولاکتینمی
نارسایی کبدی و/یا کلیوی
بیماری قلبی عروقی
عوامل روان شناختی و اختلال ارتباط بین فردی: سوء استفاده جنسی، استرس زهای زندگی
داروها
آنتی آندروژن ها: سایمتیدین، اسپرونولاکتون
ضد افسردگی ها، الکل، خواب آورها، رختونزها
آنتی استروژن ها یا آنتاگونیست های GnRH
آنتی هیستامین ها، آمین های مقلد سمپاتیک
داروهای ضد پرفشاری خون: دیورتیکها، مسدودکننده های کانال کلسیم
داروهای آلکلیه کننده
آنتی کولینرژیکها

اختصارات: GnRH، هورمون آزادکننده گنادوتروپین

برقرار کنند. پزشکان می بایست یک الگوی مطلوب از پیآمدهای مثبت هیجانی و جسمی را که بدنبال یک یا چندین بار اوج و رهاسازی ارگاسمی و یا فقدان آن رخ می دهد، مد نظر قرار دهند.

علی رغم وجود تفاوت های آناتومیک آشکار و همچنین تفاوت تراکم بسترهای عروقی و عصبی میان مردان و زنان، عوامل اولیه و عمده مؤثر در پاسخ جنسی شباهت بسیار زیادی میان این دو جنس دارند. سالم بودن حواس برای برانگیختگی (arousal) مهم است. بنابراین، کاهش سطح عملکرد جنسی در زنان مبتلا به نوروپاتی محیطی (مثل دیابت) شایعتر است. روان سازی واژن به وسیله یک ترانسودای سرمی انجام می شود که در نتیجه افزایش جریان خون لگن در هنگام برانگیختگی به وجود می آید. نارسایی عروقی به دلایل مختلف می تواند روان سازی کافی را مختل کرده و سبب مقاربت دردناک شود. شل شدن عضلات صاف غاری و شریانچه های از طریق افزایش فعالیت NOS (نیتریک اکسید سنتاز) رخ می دهد و سبب پرخونی کلیتوریس و دهلیز اطراف آن می گردد. ارگاسم مستلزم سالم بودن مسیر خروجی دستگاه سمپاتیک است؛ لذا اختلالات ارگاسم در بیماران مؤنث مبتلا به صدمات طناب نخاعی شایع است.

## رویکرد به بیمار:

## اختلال عملکرد جنسی مؤنث

بسیاری از زنان، تمایلی به ارائه اطلاعات مربوط به پاسخ جنسی خود نشان نمی دهند. طرح سوالات باز در فضای دلگرم کننده، برای شروع بحث درباره سلامت جنسی زنانی که مایل به بحث در این باره نیستند، مفید است. پس از شنیدن شکایت بیمار، باید ارزیابی جامعی به عمل آورد، که شامل شرح حال طبی، شرح حال روانی اجتماعی، معاینه فیزیکی، و بررسی های محدود آزمایشگاهی است.

شرح حال می بایست شامل اطلاعات معمول طبی، جراحی، مامایی، روان شناختی، ژنیکولوژیک، جنسی، و اجتماعی باشد. تجارب قبلی، صمیمیت، آگاهی، و دسترسی به شریک جنسی را نیز باید بررسی نمود. اختلالات طبی که می توانند بر سلامت جنسی تأثیر

حد کفایت رسید، برانگیختگی جنسی به واسطه دستگاه های عصبی مرکزی و اتونوم ایجاد می شود. به نظر می رسد که برونده سمپاتیک مغزی سبب افزایش میل جنسی می شود، درحالی که فعالیت پاراسمپاتیک محیطی موجب احتقان عروقی کلیتوریس و ترشح مهبل (روان سازی) می گردد.

واسطه های عصبی دخیل در پرخون شدن جسم کلیتوریس، مشابه جنس مذکر هستند، و در این میان، نقش اکسید نیتریک (NO) آزاد شده از اعصاب، عضله صاف، و اندوتلیوم، برجسته است. شبکه ظریفی از اعصاب و شریانچه های مهبل، ترشح ترانسودا از مهبل را سبب می شوند. واسطه های اصلی این پاسخ پیچیده مهبل می مشخص نشده اند، ولی NO و پلی پپتید عروقی روده (VIP) احتمالاً در این پاسخ نقش دارند. محققینی که در مورد پاسخ جنسی طبیعی مؤنث مطالعه می کنند، سعی کرده اند که یک طرح درازمدت از رابطه خطی و کامل میان میل اولیه، برانگیختگی، احتقان عروقی، روان سازی، و نهایتاً ارگاسم،



می‌شود؛ و (۴) اختلال درد جنسی<sup>۳</sup> - درد تناسلی پایدار یا مکرر همراه با تحریک جنسی بدون مقاربت، که سبب ناراحتی شخصی می‌شود. این طبقه‌بندی جدید بر «ناراحتی شخصی» به عنوان لازمه اختلال عملکرد تأکید می‌کند و برای ارزیابی قبل یا همراه با روشهای سنتی تر مشاوره، چهارچوب منسجم و سازمان‌یافته‌ای را در اختیار پزشک قرار می‌دهد.

## درمان اختلالات عملکرد جنسی مؤث

### اقدامات کلی

ارائه توضیحات بی پرده به بیمار مهم است، چون زوجها ممکن است به آموزش درباره آناتومی طبیعی و پاسخ‌های فیزیولوژیک، از جمله نقش ارگاسم در تماس‌های جنسی، نیاز داشته باشند. تغییرات فیزیولوژیک همراه با سالمندی و / یا بیماری را باید توضیح داد. ممکن است یادآوری این نکته به زوجها لازم باشد که تحریک کلیتورس، مفیدتر از دخول است.

اصلاح رفتار و درمانهای غیر دارویی، اولین قدم درمان را تشکیل می‌دهند. مشاوره با بیمار و شریک جنسی‌اش می‌تواند سبب بهبود روابط میان آنها و برطرف شدن مشکلات ارتباطی آنها گردد. تغییرات شیوه زندگی، شامل اصلاح عوامل خطر ساز شناخته شده، می‌تواند بخش مهمی از فرآیند درمان باشد. ارتقای هرچه بیشتر سلامت جسمی و اجتناب از شیوه‌های زندگی (نظیر سیگار کشیدن و سوء مصرف الکل) و داروهایی که ممکن است سبب ایجاد اختلالات FSD شوند اهمیت زیادی دارد (جدول ۴-۶۷). استفاده از روان‌کننده‌های موضعی می‌تواند مشکلات مربوط به مقاربت دردناک و خشکی را برطرف کند. داروهایی که در ایجاد این مشکلات نقش دارند، نظیر داروهای ضد افسردگی، ممکن است نیاز به تغییر داشته باشند، تغییراتی مثل استفاده از داروهایی که تأثیر کمتری بر عملکرد جنسی داشته باشند، کاهش مقدار، تغییر داروها، یا قطع مصرف داروها.

بگذارند، می‌بایست بررسی شوند. این اختلالات عبارتند از دیابت، بیماری‌های قلبی عروقی، اختلالات ژنیکولوژیک، سابقه زایمانی، افسردگی، اختلالات اضطراب، و بیماری‌های نورولوژیک. مصرف داروها را نیز باید بررسی کرد، چون می‌توانند برانگیختگی، لیبیدو، و ارگاسم را تحت تأثیر قرار دهند. نیاز به مشاوره و استرس‌های زندگی باید شناسایی شوند. در معاینه فیزیکی باید اعضای تناسلی، از جمله کلیتورس، بررسی شوند. معاینه کف لگن ممکن است پرولاپس یا اختلالات دیگری را نشان دهد. بررسی‌های آزمایشگاهی به ویژه اگر وضعیت یائسگی معلوم نباشد ضروری است. استرادیول، FSH و LH معمولاً اندازه‌گیری می‌شوند، و همچنین دهیدروآبی‌آندروسترون (DHEA) را نیز باید اندازه‌گیری کرد، چون نمایانگر ترشح آندروژن فوق کلیوی است. شمارش کامل سلول‌های خون (CBC)، بررسی عملکرد کبد، و مطالعه لیپیدها، اگر تا کنون انجام نشده باشد، مفید است. بررسی‌های تشخیصی پیچیده، نظیر سونوگرافی دایرلر کلیتورس و بیوتربومتری، به تجهیزات گران‌قیمتی نیاز دارند و سودمندی آنها معلوم نیست. شناسایی علایمی که بیش از همه مایه ناراحتی بیمار را فراهم می‌کنند، مهم است.

ارزیابی FSD بیش از این عمدتاً در زمینه روانی اجتماعی صورت می‌گرفت. با این وجود تقسیم‌بندی‌هایی که تنها بر ملاحظات روانی - اجتماعی استوار بودند، تناقضاتی داشتند که در کنار شناخت روزافزون علل فیزیکی، منجر به ارائه طبقه‌بندی جدیدی از FSD شد. این الگوی تشخیصی مبتنی بر ۴ مولفه است که وجود یکی نفی‌کننده دیگری نیست: (۱) کم‌فعالی میل جنسی<sup>۱</sup> - فقدان پایدار یا مکرر افکار جنسی و / یا پذیرش نسبت به فعالیت جنسی، که سبب ناراحتی شخصی می‌شود. کم‌فعالی میل جنسی ممکن است ناشی از نارسایی اندوکراین و یا همراه با اختلالات روان‌شناختی یا هیجانی باشد؛ (۲) اختلال برانگیختگی جنسی<sup>۲</sup> - ناتوانی پایدار یا مکرر در دستیابی یا حفظ تهییج جنسی، که سبب ناراحتی شخصی می‌شود؛ (۳) اختلال ارگاسم - فقدان پایدار یا مکرر توانایی ارگاسم پس از تحریک و برانگیختگی جنسی کافی، که سبب ناراحتی شخصی

1- hypoactive sexual desire

2- sexual arousal disorder

3- sexual pain disorder

## درمان هورمونی

در زنان یائسه، تجویز استروژن می‌تواند به رفع آتروفی واژن، کاهش درد حین مقاربت، و افزایش حساسیت کلیتوریس کمک کند (فصل ۴۱۳). تجویز استروژن به شکل کرم موضعی روش ارجح است چون عوارض جانبی سیستمیک ایجاد نمی‌کند. سطح آندروژن‌ها قبل از یائسگی در زنان کاهش قابل‌ملاحظه‌ای پیدا می‌کند. با این وجود سطوح پایین تستوسترون یا دهیدرواپی آندروسترون (DHEA) نمی‌تواند مثبت‌بودن پیامد درمان با آندروژن را به‌نحو مؤثری پیش‌بینی کند. کاربرد گسترده آندروژن‌های برونزاد در متون علمی تأیید نشده است، به‌جز در شرایط خاص (نارسایی زودرس تخمدان یا حالات یائسگی) و در اختلالات ثانویه برانگیختگی.

## داروهای خوراکی

بی‌اثربودن مهارکننده‌های PDE-5 در اختلالات عملکرد جنسی مونث (FSD) مایه ناامیدی بسیاری شد چون چنین فرض شده بود که فیزیولوژی وابسته به اکسید نیتریک در پاسخ جنسی طبیعی مونث نقش دارد. مهارکننده‌های PDE-5 را نباید برای اختلالات FSD به کار برد مگر اینکه کارایی آن ثابت شود.

وسيله مكش كلكتوريس<sup>۱</sup>

برای بیمارانی که با مشکلات برانگیختگی و ارگاسم مواجه‌اند می‌توان استفاده از وسیله مکشی کلیتوریس را امتحان کرد. این وسیله دستی که با باتری کار می‌کند کلاهک پلاستیکی نرم و کوچکی دارد که بر روی کلیتوریس تحریک‌شده، مکش ایجاد می‌کند. این مکش سبب افزایش جریان خون غاری، پرخونی، و روان‌سازی واژن می‌شود.

## هیرسوتیسم

۶۸

(پرمویی)

David A. Ehrmann

آندروژن رشد موها به‌صورت الگوی مردانه که حدود ۱۰٪ زنان را مبتلا می‌کند. به طور شایع، هیرسوتیسم به صورت ایدیوپاتیک یا حاصل ازدیاد آندروژن در نتیجه سندرم تخمدان پلی‌کیستیک است (PCOS). با شیوع کمتر، ممکن است هیرسوتیسم از تولید بیش از حد آندروژن آدرنال مانند آنچه در هایپرپلازی مادرزادی آدرنال غیرکلاسیک رخ می‌دهد ناشی شود (CAH) (جدول ۶۸-۱). به ندرت، ممکن است هیرسوتیسم نشانه‌ای از یک وضعیت زمینه‌ای جدی باشد. تظاهرات جلدی که به‌طور شایع با هیرسوتیسم همراه هستند عبارت‌اند از آکنه و طاسی با الگوی مردانه (آلوپسی آندروژنیک). ویریلیزاسیون به حالتی اطلاق می‌شود که در آن سطح آندروژن‌ها به قدر کافی بالا برود که موجب بروز علائم و نشانه‌های دیگری نظیر کلفت شدن صدا، آتروفی پستان، افزایش توده عضلانی، کلیتورومگالی، و افزایش لیپیدو گردد؛ ویریلیزاسیون علامت شومی است که احتمال وجود نئوپلاسم آدرنال یا تخمدان را مطرح می‌کند.

## رشد و تمایز فولیکول مو

موها را می‌توان به دو دسته کرکی (vellus) (موهای ظریف، نرم و غیرپیگمانته) و انتهایی<sup>۲</sup> (بلند، زبر، و پیگمانته) تقسیم کرد. تعداد فولیکول‌های مو در طول مدت عمر تغییری نمی‌کند، ولی اندازه فولیکول‌ها و نوع مو در پاسخ به عوامل متعددی به‌ویژه آندروژن‌ها تغییر پیدا می‌کند. آندروژن‌ها برای تکامل موهای ترمینال و غدد سباسه ضروری هستند؛ این هورمون‌ها واسطه تمایز واحدهای پیلوسباسه (PSUs) به فولیکول موهای ترمینال یا غدد سباسه می‌باشند. در حالت اول، آندروژن‌ها موهای کرکی را به موهای ترمینال تبدیل می‌کنند؛ و در حالت دوم، اجزای سباسه تکثیر یافته و مو به شکلی کرکی باقی می‌ماند.

چرخه رشد موها شامل ۳ مرحله است: (۱) آنآژن (فاز رشد)، (۲) کاتژن (فاز پسرفت)، و (۳) تلوزن (فاز استراحت). در نقاط مختلف بدن، تنظیم هورمونی نقش مهمی را در چرخه رشد مو بازی می‌کند. برای مثال ابروها، مژه‌ها، و موهای کرکی به آندروژن‌ها حساسیت ندارند، درحالی‌که موهای نواحی زیر بغل و زهار به دوزهای کم آندروژن‌ها حساس هستند. رشد موهای صورت، سینه، قسمت فوقانی

هیرسوتیسم عبارت است از افزایش مفرط و وابسته به

ولی این حالت با از بین رفتن موهای ناحیه سر تظاهر می‌کند، چون آندروژن‌ها سبب می‌شوند که موهای سر، زمان کمتری را در مرحله آناتژن به سر ببرند.

با اینکه افزایش مفرط آندروژن‌ها زمینه‌ساز اکثر موارد هیرسوتیسم است، ولی بین سطح آندروژن‌ها و میزان رشد مو تنها ارتباط متوسطی وجود دارد. علت این امر این است که رشد مو از فولیکول آن به عوامل موضعی رشد نیز بستگی داشته و در میزان حساسیت اعضای انتهایی نیز تنوع وجود دارد. عوامل ژنتیکی و زمینه‌های نژادی نیز بر رشد مو تأثیر دارند. عموماً تمایل به بروز هیرسوتیسم در افرادی که موهای تیره دارند بیشتر از افراد بور یا روشن است. آسیای‌ها و بومیان آمریکا در نواحی حساس به سطح بالای آندروژن، نسبتاً موهای کم‌پشتی دارند، درحالی‌که افراد نژاد مدیترانه‌ای بیشتر پرمو هستند.

### ارزیابی بالینی

نکات مهم شرح‌حال که با ارزیابی هیرسوتیسم در رابطه هستند عبارت‌اند از سن شروع این مشکل و سرعت پیشرفت رشد مو و نشانه‌ها یا علائم همراه آن (مثل آکنه). بسته به علت آن، رشد بیش از حد مو نوعاً برای اولین بار در دهه‌های دوم و سوم زندگی مورد توجه قرار می‌گیرد. رشد مو معمولاً آهسته ولی پیشرونده است. بروز ناگهانی و پیشرفت سریع هیرسوتیسم احتمال وجود یک نئوپلاسم ترشح‌کننده آندروژن را مطرح می‌کند که در این صورت یافته‌های مبنی بر ویریلیزاسیون نیز مشاهده می‌شوند.

سن شروع چرخه‌های قاعدگی (منارک) و الگوی چرخه‌های قاعدگی را نیز باید مورد توجه قرار داد؛ نامنظم شدن چرخه‌های قاعدگی پس از شروع منارک به احتمال بیشتر ناشی از اختلالات تخمدان هستند و ارتباطی به افزایش ترشح آندروژن‌های آدرنال ندارند. همراهی نشانه‌هایی نظیر گالاکتوره، لزوم ارزیابی و بررسی هیپرپرولاکتینمی (فصل ۴۰۳) و احتمالاً هیپوتیروئیدی (فصل ۴۰۵) را مطرح می‌کند. هیپرتانسیون، استریا، کبودشدن آسان، افزایش وزن قسمتهای مرکزی بدن، و ضعف، نشان‌دهنده هیپرکورتیزولیسم هستند (سندرم کوشینگ؛ فصل ۴۰۶). در موارد نادری بیماران مبتلا به افزایش مفرط هورمون رشد (آکرومگالی) با هیرسوتیسم

هیرآندروژنیسم گنادی

هیرآندروژنیسم تخمدانی

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک / هیرآندروژنیسم عملکردی تخمدان

بلوکهای مسیر سنتز استروئیدهای تخمدان

سندرمهای مقاومت مفرط به انسولین (مانند لیپودیستروپی)

نئوپلاسمهای تخمدانی

هیرآندروژنیسم آدرنال

آدرنالک زودرس

هیرآندروژنیسم عملکردی آدرنال

هیربلازی مادرزادی آدرنال (غیرکلاسیک و کلاسیک)

فعالیت / متابولیسم غیرطبیعی کورتیزول

نئوپلاسمهای آدرنال

سایر اختلالات اندوکرین

سندرم کوشینگ

هیرپرولاکتینمی

آکرومگالی

تولید بیش از حد آندروژن محیطی

جاقی

ایدیوپاتیک

هیرآندروژنیسم مرتبط با حاملگی

هیرراکتیولوئیتینالیس

تکوم حاملگی

داروها

آندروژن‌ها

ضدبارداربهای خوراکی حاوی پروژستینهای آندروژنیک

مینوکسیدیل

فنی‌توئین

دیازوکساید

سیکلوسیورین

دوجنسی حقیقی (هرمافرو دیت حقیقی)

شکم، و پشت به سطوح بالاتری از آندروژن‌ها نیاز داشته و بنابراین، بیشتر مشخصه الگویی هستند که نوعاً در مردان دیده می‌شوند. افزایش مفرط آندروژن‌ها در زنان منجر به افزایش رشد مو در اکثر نواحی حساس به آندروژن می‌شود،

تظاهرات پوستی دیگر ناشی از افزایش آندروژن‌ها را جستجو کرد، از جمله آکنه پوستولر یا نازک شدن موهای سر.

### ارزیابی هورمونی

آندروژن‌ها به‌وسیله تخمدانها و همچنین به‌وسیله غدد آدرنال و در پاسخ به هورمون‌های تروپیک آنها، یعنی هورمون محرک جسم زرد (LH) و هورمون آدرنوکورتیکوتروپ (ACTH) ترشح می‌شوند. استروئیدهای اصلی موجود در گردش خون که در اتیولوژی هیپرسوتیسم نقش دارند عبارت‌اند از: تستوسترون، آندروستندیون، دهیدرواپی آندروسترون (DHEA) و شکل سولفات آن (DHEAS). در حالت طبیعی تخمدانها و غدد آدرنال تقریباً به میزان مساوی تستوسترون تولید می‌کنند. حدود نیمی از کل تستوسترون از ترشح مستقیم به‌وسیله غدد منشأ گرفته و باقی آن از تبدیل آندروستندیون و DHEA در محیط بدن بوجود می‌آید (فصل ۴۱۱).

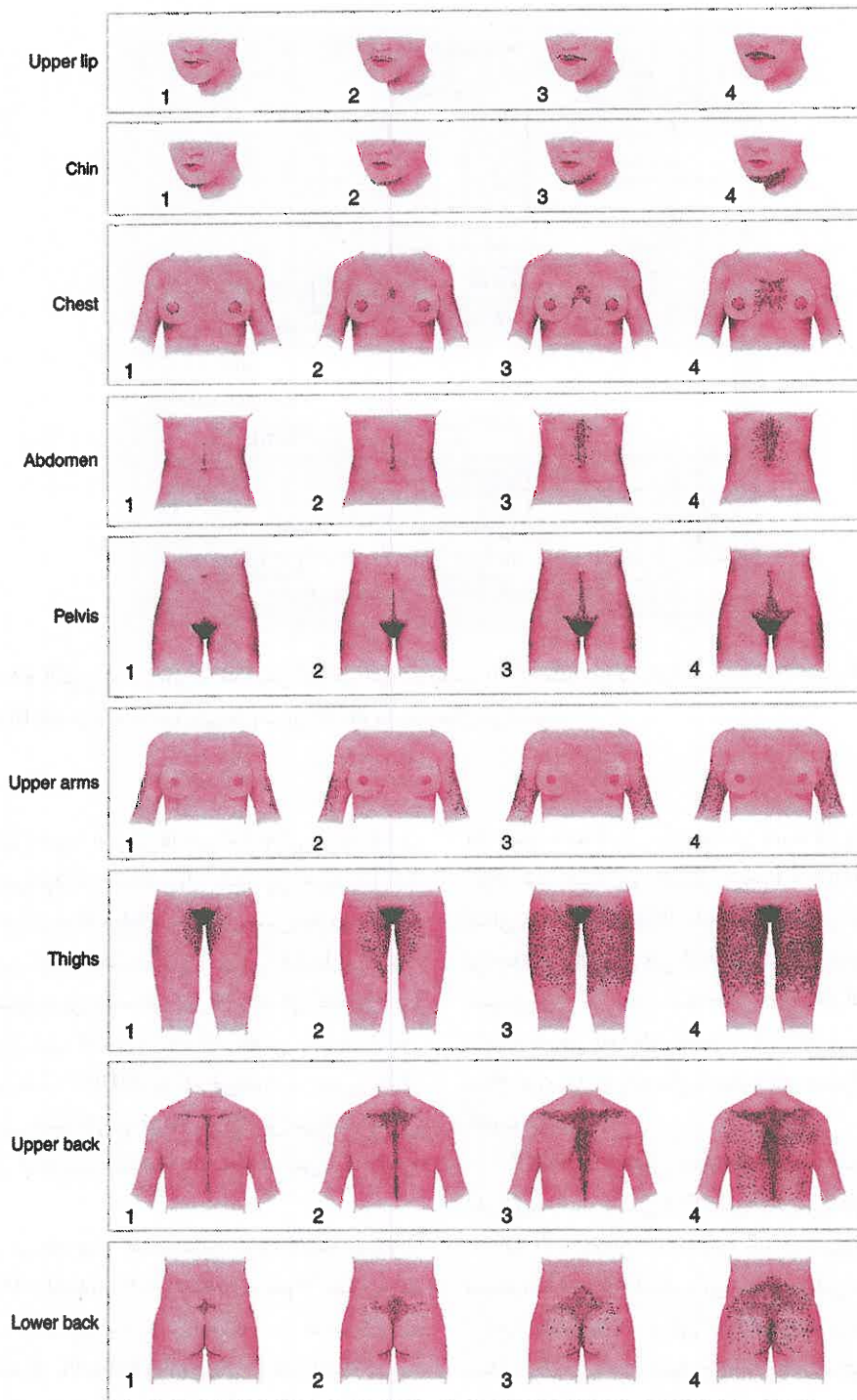
با اینکه تستوسترون مهمترین آندروژن موجود در گردش خون است، ولی در واقع آخرین آندروژن مؤثر در روند ایجاد هیپرسوتیسم نمی‌باشد؛ تستوسترون به‌وسیله آنزیم  $5\alpha$  ردوکتاز که در واحد پیلوسباسه (PSU) قرار گرفته است، به دی‌هیدروتستوسترون (DHT) که آندروژن قوی‌تری است تبدیل می‌شود. DHT میزان تمایل بیشتری برای اتصال به گیرنده آندروژنی داشته و آهسته‌تر از آن جدا می‌شود. تولید موضعی DHT به آن اجازه می‌دهد که به‌عنوان واسطه اصلی اثر آندروژنی در سطح واحد پیلوسباسه عمل نماید. دو ایزوآنزیم از  $5\alpha$  ردوکتاز وجود دارد: نوع 2 در غده پروستات و فولیکول‌های مو یافت می‌شود، در حالی که نوع 1 عمدتاً در غدد سباسه وجود دارد.

یک روش برای بررسی هیپرسوتیسم در شکل ۲-۶۸ نشان داده شده است. علاوه بر اندازه‌گیری سطوح خونی تستوسترون و DHEAS، اندازه‌گیری میزان تستوسترون آزاد (یا غیرمتصل) نیز مهم است. بخشی از تستوسترون که به پروتئین ناقل آن یعنی گلوبولین متصل‌شونده به هورمون‌های جنسی (SHBG) متصل نشده است از نظر بیولوژیک برای تبدیل شدن به DHT و اتصال به گیرنده‌های آندروژنی قابل دسترس می‌باشد. هیپرانسولینمی

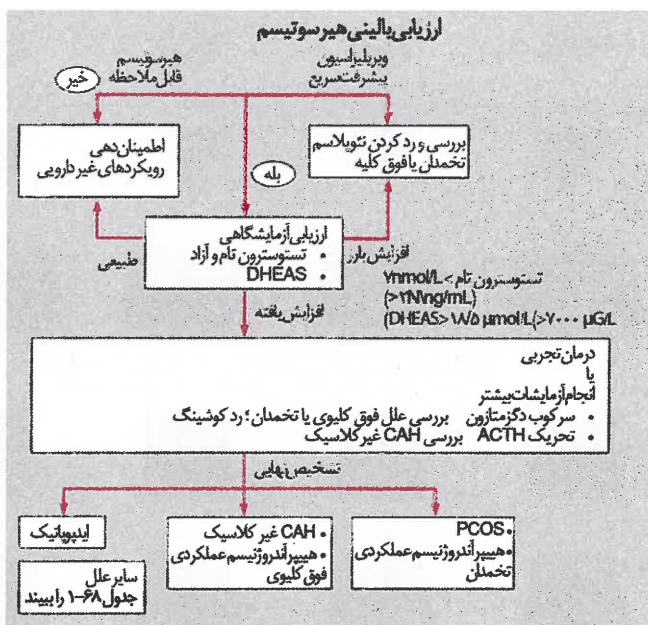
تظاهر می‌کنند. استفاده از داروهایی نظیر فنی‌توئین، مینوکسیدیل، و سیکلوسپورین ممکن است از جمله علل غیروابسته به آندروژن رشد بیش از حد موها (یا هیپرتریکوز) باشد. سابقه فامیلی نازایی و/یا هیپرسوتیسم می‌تواند نشان‌دهنده اختلالاتی نظیر شکل غیرکلاسیک هیپرپلازی مادرزادی آدرنال (CAH) باشد (فصل ۴۰۶). لیپودیستروفی معمولاً با افزایش تولید آندروژن تخمدانی همراه است که نتیجه مقاومت به انسولین است. در مبتلایان به لیپودیستروفی، چربی مرکزی بیشتر دیده می‌شود و بافت چربی زیرجلدی در اندام فوقانی و تحتانی کاهش می‌یابد.

در معاینه فیزیکی باید قد، وزن، و شاخص توده بدنی (BMI) را اندازه‌گیری کرد. اگر BMI بیشتر از  $25 \text{ Kg/m}^2$  باشد نشان‌دهنده این است که وزن بدن به نسبت قد بیش از حد زیاد است، و اگر این اندکس بزرگتر از  $30 \text{ Kg/m}^2$  باشد غالباً با هیپرسوتیسم همراه است، که احتمالاً در نتیجه افزایش تبدیل پیش‌سازهای آندروژن به تستوسترون می‌باشد. فشار خون بیمار را باید مورد توجه قرار داد، چون علل فوق کلیوی ممکن است با هیپرتانسیون همراه باشند. علائم جلدی که گاهی با افزایش آندروژن‌ها و مقاومت به انسولین همراه هستند عبارت‌اند از آکانتوز نیگریکانس و زوائد پوستی. نحوه توزیع چربی بدن نیز باید مورد توجه قرار گیرد. ارزیابی بالینی نحوه توزیع و مقدار موها توسط پزشک برای بررسی هر زنی که با شکایت هیپرسوتیسم مراجعه می‌کند ضروری است. به کمک این ارزیابی می‌توان هیپرسوتیسم را از هیپرتریکوز افتراق داد و نقطه مرجع پایه‌ای برای قضاوت در مورد پاسخ به درمان ایجاد کرد. یک روش ساده و رایج برای درجه‌بندی رشد موها استفاده از معیارهای اصلاح شده فریمن و گالوی<sup>۱</sup> (شکل ۱-۶۸) است که در آن هر یک از ۹ ناحیه حساس به آندروژن از صفر تا ۴ درجه‌بندی شده‌اند. بر اساس این معیار حدود ۹۵٪ زنان سفیدپوست نمره‌ای کمتر از ۸ می‌گیرند؛ بنابراین برای اکثر زنان طبیعی است که در نواحی حساس به آندروژن خود تا حدی رشد مو داشته باشند. نمرات بالاتر از ۸ نشان‌دهنده رشد بیش از حد موها به واسطه اثر آندروژن‌ها هستند و باید با ارزیابی‌های هورمونی مورد بررسی قرار گیرند (به ادامه مطلب توجه کنید). در گروه‌های نژادی / قومی که احتمال تظاهر هیپرسوتیسم در آنها کم است (مثل زنان آسیایی) باید





**شکل ۱-۶۸** سیستم طبقه‌بندی هیرسوتیسم فریمن و گالوی. نه ناحیه بدن که دارای مناطق حساس به آندروژن هستند از صفر (بدون موهای ترمینال) تا ۴ (بسیار مودار) درجه‌بندی شده‌اند که از مجموع آنها یک عدد واحد به دست می‌آید؛ نمره طبیعی هیرسوتیسم کمتر از ۸ می‌باشد.



**شکل ۲-۶۸** الگوریتم ارزیابی و تشخیص افتراقی هیپرسوتیسم. ACTH، هورمون آدرنوکورتیکوتروپ؛ CAH، هیپرپلازی مادرزادی آدرنال؛ DHEAS، شکل سولفات دهیدرواپی آندروسترون؛ PCOS، سندرم تخمدان پلی کیستیک.

یک منبع غالب آدرنال برای افزایش مفرط آندروژن‌ها در نظر گرفته شده است، ولی افزایش متوسط DHEAS در میان زنان مبتلا به PCOS نادر نیست. برای تعیین محل توده‌های آدرنال، می‌توان از توموگرافی کامپیوتری (CT) یا تصویربرداری با تشدید مغناطیسی (MRI) استفاده کرد؛ برای تشخیص توده‌های تخمدانی نیز اگر بررسی بالینی و سطح هورمونی این احتمال را مطرح کند، معمولاً سونوگرافی کفایت می‌کند.

PCOS شایع‌ترین علت تخمدانی افزایش مفرط آندروژن‌ها است (فصل ۴۱۲). پس از بررسی دقیق مبتلایان به PCOS مشخص شد که وجه بارز این بیماران افزایش نسبت LH به FSH است. با این حال، به دلیل ضربانی بودن ترشح گنادوتروپین‌ها، ممکن است این یافته در نیمی از زنان مبتلا به PCOS دیده نشود. بنابراین برای تشخیص PCOS نیازی به اندازه‌گیری LH و FSH پلازما نیست. در صورت انجام سونوگرافی ترانس‌واژینال، افزایش حجم تخمدانها و

و/یا افزایش مفرط آندروژن‌ها سبب کاهش تولید کبدی SHBG می‌شود؛ در نتیجه میزان هورمون غیرمتصل به شکل قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌یابد درحالی‌که تستوسترون کل در محدوده بالای طبیعی<sup>۱</sup> قرار دارد. با اینکه تولید تستوسترون تخمدان پس از یائسگی کاهش پیدا می‌کند، ولی تولید استروژن تخمدان کاهش بیشتری نشان می‌دهد و غلظت SHBG نیز کم می‌شود. به همین دلیل درصد نسبی تستوسترون غیرمتصل افزایش می‌یابد و همین امر ممکن است سبب تشدید هیپرسوتیسم پس از یائسگی شود.

اگر سطح پایه تستوسترون تام پلازما بیشتر از  $۱۲\text{nmol/L}$  ( $> ۳,۵\text{ng/mL}$ ) باشد، معمولاً نشان‌دهنده وجود یک تومور ویریلیزان (مردانه‌ساز) است، در صورتی که سطح بیشتر از  $۷\text{nmol/L}$  ( $> ۲\text{ng/mL}$ ) تنها احتمال آن را مطرح می‌کند. افزایش سطح پایه DHEAS به بیش از  $۱۸,۵\mu\text{mol/L}$  ( $> ۷۰۰\mu\text{g/L}$ ) احتمال یک تومور آدرنال را مطرح می‌نماید. با اینکه DHEAS به‌عنوان نشانگر وجود

1- high -normal range

مرحله فولیکولی چرخه قاعدگی گرفته شده است) می‌توان کمبود ۲۱- هیدروکسیلاز را به شکل قابل اعتمادی رد کرد. از سوی دیگر، برای تشخیص کمبود ۲۱- هیدروکسیلاز می‌توان سطح ۱۷- هیدروکسی پروژسترون را یک ساعت پس از تجویز وریدی  $250 \mu\text{g}$  از ACTH صناعی (کوزینتروپین) اندازه‌گیری کرد.

## درمان

### هیرسوتیسم

درمان هیرسوتیسم را می‌توان با استفاده از داروها و همچنین روشهای مکانیکی خارج کردن موها انجام داد. درمانهای غیردارویی را باید برای تمام بیماران، چه به‌عنوان تنها روش درمانی و چه به‌صورت کمکی همراه با درمان دارویی در نظر گرفت.

درمانهای غیردارویی عبارت‌اند از: (۱) سفید کردن؛ (۲) دیپلاتوری (خارج کردن موها از سطح پوست) نظیر تراشیدن موها و درمانهای شیمیایی؛ یا (۳) اپیلاتوری (خارج کردن موها همراه با ریشه آنها) نظیر کندن موها؛ استفاده از موم، الکترولیز، و درمان لیزری. علی‌رغم وجود نظریات مخالف، تراشیدن موها باعث افزایش سرعت با تراکم رشد آنها نمی‌شود. درمانهای دیپلاتوری شیمیایی ممکن است برای موارد خفیف هیرسوتیسم که تنها نواحی محدودی از پوست را گرفتار می‌کنند مفید باشند، ولی می‌توانند سبب تحریک پوست گردند. درمان با موم موها را به‌صورت موقت خارج می‌کند ولی ناراحت‌کننده است. الکترولیز برای از بین بردن موها به مدت طولانی‌تر مؤثر است، به‌ویژه اگر توسط فرد مجربی انجام شود. به نظر می‌رسد که فتوترابی لیزری برای خارج کردن موها مؤثر باشد. این درمان رشد مجدد موها را به تأخیر انداخته و در اکثر بیماران سبب از بین رفتن دائمی موها می‌شود. اثرات و عوارض طولانی‌مدت ناشی از درمان لیزری در حال بررسی هستند.

درمان دارویی درجهت مختل کردن یک یا چند مرحله از مسیرهای سنتز و عملکرد آندروژن‌ها انجام می‌شود: (۱) سرکوب تولید آندروژن توسط آدرنال و/ یا تخمدان؛ (۲) تشدید اتصال آندروژن‌ها به پروتئین‌های ناقل

افزایش استروما در بسیاری از زنان مبتلا به PCOS مشاهده می‌شود. با این حال تخمدانهای کسیتییک ممکن است در زنانی که هیچگونه علامت بالینی یا آزمایشگاهی مبنی بر PCOS ندارند نیز یافت شوند.

پیشنهاد شده است که اندازه‌گیری سطح هورمون آنتی‌مولرین (AMH) در گردش خون، ممکن است در تشخیص PCOS کمک‌کننده باشد؛ با این حال این موضوع هنوز اختلافی است. سطح AMH نشان‌دهنده ذخیره تخمدان بوده و با تعداد فولیکول‌ها مرتبط است. در فردی که با الیگومنوره مراجعه کرده است و به نارسایی زودرس تخمدان مشکوک هستیم، اندازه‌گیری AMH می‌تواند مفید باشد، چرا که در این موارد سطح AMH کمتر از حد طبیعی خواهد بود.

از آنجا که آندروژن‌های آدرنال را می‌توان به سادگی با تجویز دوزهای کم گلوکوکورتیکوئیدها سرکوب نمود، تست مهار آندروژن به وسیله دگزامتازون می‌تواند تا حد زیادی افزایش تولید آندروژن‌های تخمدانی را از علل فوق کلیوی آن افتراق دهد. در این آزمایش قبل و بعد از تجویز دگزامتازون ( $0.5 \text{mg}$ )، خوراکی هر ۶ ساعت به مدت ۴ روز) یک نمونه خون گرفته می‌شود. مهار تستوسترون آزاد تا سطح طبیعی نشان‌دهنده وجود یک منبع آدرنال است؛ درحالی‌که مهار ناکامل آن مطرح‌کننده منبع تخمدانی افزایش مفرط آندروژن‌ها است. در صورت شک بالینی به سندرم کوشینگ، آزمایش سرکوب شبانه با  $1 \text{mg}$  دگزامتازون، و اندازه‌گیری کورتیزول سرم در ساعت ۸ صبح روز بعد، مفید خواهد بود (فصل ۴۰۶).

CAH غیرکلاسیک اکثراً در نتیجه کمبود ۲۱- هیدروکسیلاز بوجود می‌آید، ولی ممکن است ناشی از نقائص اتوزوم مغلوب در سایر آنزیم‌های استروئیدسازی باشد که برای سنتز کورتیکواستروئیدهای آدرنال ضروری هستند (فصل ۴۰۶). به علت این نقایص آنزیمی، غده آدرنال قادر به ترشح کافی گلوکوکورتیکوئیدها (به‌ویژه کورتیزول) نیست. این امر سبب کاهش مهار فیدبک منفی ACTH شده و در نتیجه منجر به هیپرپلازی جبرانی آدرنال و تجمع پیش‌سازهای استروئیدی می‌شود. این پیش‌سازها سپس به آندروژن تبدیل می‌شوند. اگر سطح ۱۷- هیدروکسی پروژسترون صبحگاهی کمتر از  $6 \text{nmol/L}$  (کمتر از  $2 \mu\text{g/L}$ ) باشد (در نمونه‌ای که در

به استروژن ممنوع است (فصل ۴۱۳). همچنین یک منع مصرف نسبی برای استفاده از داروهای خوراکی ضدبارداری در افراد سیگاری یا افراد مبتلا به هیپرتانسیون و یا افراد دارای سابقه سردردهای میگرنی وجود دارد. در اکثر مطالعات، درمان با استروژن - پروژستین به تنهایی وسعت آکنه را حداکثر به میزان ۵۰ تا ۷۰٪ کاهش می‌دهد. اثر این درمان بر رشد موها ممکن است تا ۶ ماه آشکار نشود، و به علت طولانی بودن چرخه رشد موها ظاهر شدن حداکثر اثرات این درمان ممکن است به ۹ تا ۱۲ ماه وقت نیاز داشته باشد. میزان بهبود هیرسوتیسم نوعاً در حدود ۲۰٪ است، ولی ممکن است پیشرفت بیشتر رشد موها متوقف شود.

آندروژن‌های آدرنال بیشتر از کورتیزول به اثرات مهاری گلوکوکورتیکوئیدها حساس هستند. بنابراین گلوکوکورتیکوئیدها درمان اصلی بیماران مبتلا به CAH را تشکیل می‌دهند. گزارشاتی مبنی بر اثر گلوکوکورتیکوئیدها در بازگرداندن عملکرد تخمک‌گذاری در بعضی از زنان مبتلا به PCOS وجود دارد، ولی این اثر بسیار متغیر است. به علت عوارض جانبی ناشی از مصرف بیش از حد گلوکوکورتیکوئیدها، باید آنها را با دوز کم مصرف کرد. دگزامتازون (۰٫۲ تا ۰٫۵ mg) یا پردنیزون (۱۰-۵ mg) باید در هنگام خواب مصرف شوند تا از طریق مهار افزایش شبانه ACTH، حداکثر سرکوب آن را اعمال نمایند.

سیپروترون استات داروی نمونه ضدآندروژنی است. این دارو عمدتاً از طریق مهار رقابتی اتصال تستوسترون و DHT به گیرنده آندروژنی عمل می‌کند. به علاوه این دارو ممکن است از طریق القای آنزیم‌های کبدی سبب تشدید پاکسازی متابولیک تستوسترون شود. با اینکه این دارو برای مصرف در ایالات متحده در دسترس نیست، ولی به صورت گسترده‌ای در کانادا، مکزیک، و اروپا مورد استفاده قرار می‌گیرد. سیپروترون (۵۰-۱۰۰ mg) در روزهای ۱ تا ۱۵ و اتینیل استرادیول (۵۰ μg) در روزهای ۵ تا ۲۶ چرخه قاعدگی تجویز می‌شوند. عوارض جانبی سیپروترون استات عبارت‌اند از خونریزی نامنظم رحمی، حالت تهوع، سردرد، احساس خستگی، افزایش وزن، و کاهش میل جنسی.

پلاسمایی، به‌ویژه SHBG؛ (۳) مختل کردن تبدیل محیطی پیش‌سازهای آندروژنی به آندروژن‌های فعال؛ و (۴) مهار عملکرد آندروژن‌ها در سطح بافت‌های هدف. تقلیل رشد موها نوعاً تا ۴ تا ۶ ماه پس از شروع درمان طبی آشکار نمی‌شود و در اکثر موارد فقط کاهش متوسطی در رشد موها ایجاد می‌کند.

درمان ترکیبی استروژن پروژستین به شکل داروهای خوراکی ضدبارداری، معمولاً اولین درمان اندوکرین هیرسوتیسم و آکنه است که پس از اقدامات درماتولوژیک و آرایشی انجام می‌گیرد. ترکیب استروژنی اکثر داروهای خوراکی ضدبارداری رایج، شامل اتینیل استرادیول یا مسترانول است. سرکوب LH منجر به کاهش تولید آندروژن‌های تخمدانی می‌شود. کاهش سطح آندروژن همچنین سبب افزایش نسبی دوز SHBG می‌شود و به این ترتیب میزان تستوسترون غیرمتصل پلاسما کاهش پیدا می‌کند. همچنین نشان داده شده است که درمان ترکیبی باعث کم شدن DHEAS می‌شود که شاید از طریق کاهش سطح ACTH باشد. همچنین استروژن‌ها دارای یک اثر مهاری مستقیم و وابسته به دوز بر عملکرد سلول‌های سباسه هستند.

انتخاب یک داروی خوراکی ضدبارداری خاص باید بر اساس ترکیب پروژسترونی آن انجام شود، چون پروژستینها از نظر اثر مهاری بر سطح SHBG و همچنین از نظر اثرات آندروژنی بالقوه با یکدیگر متفاوت هستند. اتینودیول دی‌استات اثرات آندروژنی نسبتاً کمی دارد، درحالی‌که پروژستینهای نظیر نورژسترل و لونورژسترل به‌ویژه خاصیت آندروژنی دارند، چون سبب تقلیل اثر استروژن در افزایش SHBG می‌شوند. نورژستیمات<sup>۱</sup> نمونه‌ای از نسل جدید پروژستینها است که عملاً فاقد اثرات آندروژنی هستند. دروسپیرنون<sup>۲</sup> یک آنالوگ اسپیرونولاکتون است که دارای هر دو نوع اثر ضد مینرالوکورتیکوئیدی و ضد آندروژنی است و مصرف آن به‌عنوان یک داروی پروژستینی همراه با اتینیل استرادیول مجاز شمرده شده است.

مصرف داروهای خوراکی ضدبارداری در زنانی که سابقه بیماری ترومبوآمبولیک دارند و یا زنان مواجه با خطر زیاد ابتلا به کانسر پستان یا سایر کانسرها وابسته



## اختلال قاعدگی

## و درد لگنی ۶۹

Janet E. Hall

اختلال عملکرد قاعدگی می‌تواند نشانه‌ای از یک ناهنجاری زمینه‌ای باشد که عواقب درازمدتی برای سلامتی در پی داشته باشد. هرچند که خونریزی مکرر یا طولانی مدت معمولاً زنان را به فکر مراجعه به پزشک می‌اندازد، ولی کاهش دفعات یا قطع خونریزی، شاید کمتر مشکل ساز به نظر برسد و توجه بیمار را برای مراجعه به پزشک جلب نکند. بنابراین، تأکید بر شرح حال قاعدگی، بخش بسیار مهمی از رویکرد به هر بیمار مؤنث است. درد لگنی شکایت شایعی است که می‌تواند به ناهنجاری اعضای تولیدمثلی مربوط باشد، ولی همچنین ممکن است منشاء گوارشی، دستگاه ادراری، یا عضلانی اسکلتی داشته باشد. بسته به علت، درد لگنی ممکن است به درمان فوری جراحی نیاز داشته باشد.

## اختلالات قاعدگی

## تعریف و شیوع

آمنوره به معنی فقدان دوره‌های قاعدگی است. آمنوره را به دو دسته تقسیم می‌کنند: اولیه، آن است که خونریزی قاعدگی هرگز بدون درمان هورمونی رخ نداده باشد، و ثانویه، آن است که دوره‌های قاعدگی به مدت ۶-۳ ماه رخ نداده باشند. آمنوره اولیه یک اختلال نادر است و در کمتر از ۱٪ از افراد مؤنث دیده می‌شود. با این حال، بین ۳ تا ۵٪ از زنان در هر سال، لااقل ۳ ماه آمنوره ثانویه را تجربه می‌کنند. هیچ مدرکی نشان نداده است که نژاد یا قومیت بر شیوع آمنوره مؤثر است. با این حال، به دلیل اهمیت تغذیه کافی برای عملکرد طبیعی دستگاه تناسلی، هم سن منارک و هم شیوع آمنوره ثانویه در نقاط مختلف جهان تفاوت‌های قابل

اسپیرونولاکتون نیز که معمولاً به عنوان یک آنتاگونیست مینرالوکورتیکوئیدی بکار می‌رود، یک داروی ضد آندروژن ضعیف است. این دارو در صورتی که با دوزهای نسبتاً زیاد مصرف شود (۲۰۰-۱۰۰ mg در روز) تقریباً به اندازه سپروترون مؤثر است. گرچه هیپرکالمی و افت فشارخون عوارض شایعی نیستند، اما لازم است بیماران به صورت متناوب از این لحاظ تحت نظر قرار گیرند. ضمن مصرف این دارو باید از حاملگی اجتناب کرد، چون خطر ایجاد صفات زنانه در جنین مذکر وجود دارد. اسپرونولاکتون همچنین می‌تواند سبب بروز قاعدگیهای نامنظم شود. این دارو غالباً همراه با یک داروی ضدبارداری خوراکی مصرف می‌شود که به جلوگیری از حاملگی و سرکوب تولید آندروژن‌های تخمدان کمک می‌نماید.

فلوتامید<sup>۱</sup> یک داروی ضد آندروژن غیراستروئیدی قوی است که برای درمان هیپرستیسزم مؤثر است، ولی نگرانی‌های موجود در مورد ایجاد اختلال عملکرد سلول‌های کبدی، کاربرد آن را محدود کرده است. فیناستراید<sup>۲</sup> یک مهارکننده رقابتی آنزیم ۵α- ردوکتاز نوع ۲ است. اثرات مفید این دارو بر هیپرستیسزم گزارش شده‌اند، ولی به نظر می‌رسد که غالب بودن آنزیم ۵α- ردوکتاز نوع ۱ در واحد پیلوپسایه سبب محدود شدن کارایی این دارو می‌گردد. تصور می‌شود که فیناستراید نیز سبب مختل شدن تمایز جنسی در جنین مذکر می‌گردد، و بنابراین نباید آن را برای زنانی که احتمال حاملگی آنها می‌رود تجویز کرد.

کرم افلورنیتین<sup>۳</sup> (Vaniqa) به عنوان یک درمان جدید برای ازبین بردن موهای زائد صورت زنان مورد تأیید قرار گرفته است ولی کارایی درازمدت آن هنوز ثابت نشده است. مصرف زیاد آن می‌تواند سبب تحریک پوست شود. در نهایت، انتخاب هر کدام از داروهای اختصاصی باید با توجه به نیازهای منحصربفرد هر یک از بیماران تحت درمان انجام شود. همانگونه که قبلاً اشاره شد، درمانهای دارویی هیپرستیسزم را باید به همراه روشهای غیردارویی بکار برد. همچنین باید الگوی توزیع مو در زنان در جمعیت سالم را بررسی کرد تا انتظارات غیر واقع‌بینانه از

بین بروند.

1- Flutamide

2- Finasteride

3- Eflornithine

ملاحظه‌ای نشان می‌دهند.

بطور ثابت تخمک‌گذاری می‌کند، عموماً  $2 \pm$  روز است. حاملگی شایع‌ترین علت آمنوره است و می‌بایست در ابتدای ارزیابی هر گونه قاعدگی نامنظم، بررسی و کنار گذاشته شود. با این حال، در بسیاری از زنان، گاه یکی از دوره‌های قاعدگی رخ نمی‌دهد. آمنوره ثانویه به مدت ۳ ماه یا بیشتر، و همچنین شرح حال مبنی بر فاصله بین قاعدگی‌ها بیش از ۳۵ یا کمتر از ۲۱ روز، و یا خونریزی که بیش از ۷ روز طول بکشد، نیازمند ارزیابی است.

### تشخیص

ارزیابی اختلال عملکرد قاعدگی، به شناخت روابط متقابل میان چهار مولفه اساسی دستگاه تولیدمثلی وابسته است: (۱) هیپوتالاموس، (۲) هیپوفیز، (۳) تخمدان‌ها، و (۴) رحم و مسیر خروجی دستگاه تناسلی (شکل ۱-۶۹؛ فصل ۴۱۲). این سیستم به واسطه چرخه‌های پیچیده بازخورد<sup>۱</sup> مثبت و منفی حفظ می‌شود که استروئیدهای تخمدانی (استرادیول و پروژسترون) و پپتیدهای تخمدانی (اینهبین B و اینهبین A) و اجزای هیپوتالاموسی [هورمون آزاد کننده گنادوتروپین (GnRH)] و هیپوفیزی [هورمون محرک فولیکول (FSH) و هورمون محرک جسم زرد (LH)] این سیستم، در آن نقش دارند (شکل ۱-۶۹).

اختلالات عملکرد قاعدگی را می‌توان در دو مقوله اصلی جای داد: اختلالات رحم و مسیر خروجی دستگاه تناسلی، و اختلالات تخمک‌گذاری. بسیاری از مشکلاتی که آمنوره اولیه ایجاد می‌کنند، مادرزادی هستند، ولی تا زمان بلوغ طبیعی تشخیص داده نمی‌شوند (مثل ناهنجاری‌های ژنتیکی، کروموزومی، و آناتومیک). همه علل آمنوره ثانویه، می‌توانند آمنوره اولیه نیز ایجاد کنند.

### اختلالات رحم یا مسیر خروجی دستگاه تناسلی

ناهنجاری‌های رحم و مسیر خروجی دستگاه تناسلی، نوعاً با آمنوره اولیه تظاهر می‌کنند. در بیمارانی که رشد و نمو بلوغ، طبیعی اما مهمل مسدود<sup>۲</sup> است، تشخیص‌های افتراقی عبارتند از انسداد ناشی از وجود یک دیواره عرضی در مهبل

اولیگومنوره، حالتی است که طول چرخه قاعدگی بیش از ۳۵ روز باشد یا در سال کمتر از ۱۰ دوره قاعدگی روی دهد. هم دفعات و هم مقدار خونریزی مهملی در اولیگومنوره نامنظم هستند. و میزان بروز علائم پیش از قاعدگی<sup>۱</sup> (دردناک شدن پستان‌ها پیش از قاعدگی، هوس غذا، ناپایداری خلق) که نشان‌دهنده تخمک‌گذاری هستند، متغیر خواهد بود. این حالت ممکن است با عدم تخمک‌گذاری همراه باشد، و همچنین ممکن است فواصل بین چرخه‌های قاعدگی کمتر از ۲۴ روز یا مدت خونریزی مهملی بیش از ۷ روز باشد. خونریزی مکرر یا سنگین و نامنظم را خونریزی اختلال عملکردی رحم<sup>۲</sup> می‌خوانند، البته در صورتی که ضایعات آناتومیک رحم و خروجی دستگاه تناسلی یا شرایط مستعدکننده خونریزی بررسی و رد شده باشند.

**آمنوره اولیه** فقدان قاعدگی تا ۱۶ سالگی را بطور سنتی، آمنوره اولیه تعریف کرده‌اند. با این وجود، عوامل دیگری نیز بر سنی که می‌بایست بررسی آمنوره اولیه را شروع کرد، تاثیر می‌گذارند؛ این عوامل عبارتند از: میزان رشد فرد، صفات ثانویه جنسی، وجود درد لگنی دوره‌ای، و پایین‌تر آمدن سن منارک، بویژه در میان دختران سیاهپوست آمریکا. بنابراین، در صورت طبیعی بودن رشد و صفات ثانویه جنسی، ارزیابی آمنوره را باید از ۱۵ یا ۱۶ سالگی شروع کرد؛ اگر صفات ثانویه جنسی وجود نداشته باشد یا اگر قد کمتر از صدک سوم باشد، این ارزیابی باید از ۱۳ سالگی شروع شود؛ در صورت وجود رشد و نمو پستان و درد دوره‌ای لگن، ارزیابی آمنوره باید از ۱۲ یا ۱۳ سالگی آغاز شود؛ و یا ظرف ۲ سال از رشد و نمو پستان، در صورتی که منارک رخ نداده باشد. منارک به صورت نخستین دوره عادت ماهیانه تعریف می‌شود.

### آمنوره ثانویه یا اولیگومنوره

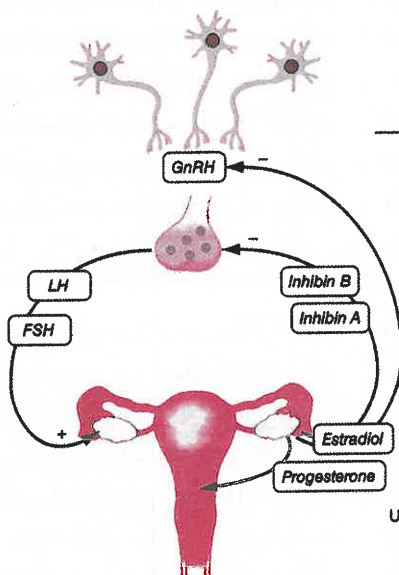
عدم تخمک‌گذاری و نامنظم شدن چرخه‌ها، در ۲ سال پس از منارک و ۲-۱ سال قبل از آخرین دوره قاعدگی، نسبتاً شایع است. در سال‌های بین این دو زمان، طول چرخه‌های قاعدگی تقریباً ۲۸ روز است و فاصله بین قاعدگی‌ها بطور طبیعی از ۲۵ تا ۳۵ روز متفاوت است. تفاوت مدت چرخه‌های قاعدگی در زنی که

1- moliminal symptoms

2- dysfunctional uterine bleeding

3- feedback

4- blind ragina



	Primary	Secondary
Hypothalamus	27%	36%
Pituitary	2%	15%
PCOS	7%	30%
Ovary	43%	12%
Uterus/outflow tract	19%	7%

**شکل ۶۹-۱** نقش محور هیپوتالاموس-هیپوفیزی-گنادی در سبب‌شناسی آمنوره. ترشح هورمون آزادکننده‌گنادوتروپین (GnRH) از هیپوتالاموس، سبب تحریک ترشح هورمون محرک فولیکول (FSH) و هورمون محرک جسم زرد (LH) از هیپوفیز، و القای رشد فولیکول و تولید استروئیدها در تخمدان می‌شود. ترشح استرادیول و پروژسترون از تخمدان، ریزش آندومتر را کنترل می‌کند، باعث قاعدگی می‌شود، و به همراه اینهیبین‌ها، سبب تنظیم پس‌نورد هیپوتالاموس و هیپوفیز و کنترل ترشح FSH و LH می‌شود. شیوع آمنوره ناشی از ناهنجاری‌های هر یک از سطوح دستگاه تولید مثل (هیپوتالاموس، هیپوفیز، تخمدان، رحم، و خروجی دستگاه تناسلی)، بسته به اولیه یا ثانویه بودن آمنوره، متفاوت است. PCOS، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک.

حاملگی انجام می‌شوند، علت بیش از ۹۰٪ از موارد این سندرم هستند؛ توپرکولوز تناسلی، یک علت مهم این سندرم در نواحی آندمیک است.

### درمان اختلالات رحم یا مسیر خروجی دستگاه تناسلی

انسداد مسیر خروجی دستگاه تناسلی را باید با جراحی اصلاح کرد. خطر آندومتریوز در این حالت افزایش پیدا می‌کند، که شاید به دلیل جریان رو به عقب در قاعدگی باشد. در آژنزی مولری نیز برای فراهم آوردن امکان مقاربت جنسی به مداخله جراحی نیاز است، هرچند که برای بعضی از بیماران، تنها اتساع واژن کافی است. از آنجا که عملکرد تخمدان طبیعی است، می‌توان از فنون کمک به باروری، به همراه یک حامل جانشین، استفاده کرد. سندرم

یا پرده بکارت سوراخ نشده؛ آژنزی مولری (سندرم Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser)، که با جهش‌های ژن *WNT4* همراه است؛ و سندرم عدم حساسیت به آندروژن (AIS)، که یک اختلال مغلوب وابسته به X است و علت تقریباً ۱۰٪ از تمام موارد آمنوره اولیه محسوب می‌شود (فصل ۴۱۱). کاریوتیپ بیماران AIS، ۴۶,XY است، اما به دلیل فقدان پاسخدهی گیرنده آندروژن، مبتلایان به AIS کامل، به کاهش شدید ویژگی‌های آندروژنی دچار می‌شوند و دستگاه تناسلی خارجی مؤثر ندارند. فقدان موهای عانه و زیر بغل و بالا بودن سطح تستوسترون، وجه تمایز بالینی آنها از بیماران مبتلا به آژنزی مولری است. سندرم آشرمن (Asherman) به شکل آمنوره ثانویه یا هیپومنوره تظاهر می‌کند و علت آن، از بین رفتن نسبی یا کامل حفره رحم، به دلیل چسبندگی‌هایی است که از رشد و ریزش طبیعی آندومتر جلوگیری می‌کنند. کورتاژهایی که برای درمان عوارض

نیز رخ می‌دهد هر چند در مردان سه برابر شایع‌تر از زنان است. IHH به طور کلی با آموره اولیه تظاهر می‌کند، گرچه ۵۰٪ از مبتلایان درجاتی از تکامل پستان داشته و ۱۰٪ از آنها نیز تجربه ۱ یا ۲ بار خونریزی قاعدگی را ذکر می‌کنند. IHH در ۵۰٪ موارد با آنوسمی (فقدان بویایی) همراه است (سندرم کالمن)<sup>۱</sup>. علل ژنتیکی IHH در ۶۰٪ بیماران مشخص شده‌اند (فصول ۴۱۱ و ۴۱۲).

آموره هیپوتالاموسی (HA) عملکردی، به دلیل عدم انطباق میان مصرف انرژی و دریافت انرژی رخ می‌دهد. مطالعات اخیر بیان می‌دارد که برخی واریانت‌های ژنی مسئول IHH احتمالاً حساسیت به این عوامل محیطی را افزایش می‌دهند، و تا حدودی مسئول بخشی از تفاوت‌های بالینی مشاهده شده در این بیماری هستند. احتمالاً ترشح لپتین در انتقال پیام‌ها از محیط بدن به هیپوتالاموس در HA نقش کلیدی ایفا می‌کند. محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - فوق کلیه نیز ممکن است در این زمینه نقش داشته باشد. HA عموماً با تهیه یک شرح حال و معاینه فیزیکی دقیق، و مشاهده سطوح پایین گنادوتروپین‌ها و سطوح طبیعی پرولاکتین، تشخیص داده می‌شود. اختلالات خوردن و بیماری‌های مزمن می‌بایست اختصاصاً بررسی و رد شوند. شرح حال غیرمعمول، سردرد، سایر نشانه‌های اختلال عملکرد هیپوتالاموس، یا هیپرپرولاکتینمی، حتی اگر خفیف باشند نیز به منظور رد علل نورواناتومیک، تصویربرداری از مجسمه با CT یا MRI را ضروری می‌سازند.

هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک نارسایی تخمدان در صورتی که در زنان زیر ۴۰ سال رخ دهد، زودرس تلقی می‌شود و مسئول ۱۰٪ موارد آموره ثانویه است. نارسایی اولیه تخمدان<sup>۲</sup> (POI) از آنجایی که یک عملکرد تخمدانی مختل را به صورت مداوم نشان می‌دهد جایگزین کلمات یائسگی زودرس<sup>۳</sup> و نارسایی زودرس تخمدان<sup>۴</sup> شده است. نارسایی تخمدان سبب از بین رفتن اثر محدودکننده پس‌نورد منفی بر هیپوتالاموس و هیپوفیز می‌شود، که به افزایش سطح FSH و LH منجر می‌گردد. FSH نشانگر بهتری برای نارسایی

مقاومت به آندروژن مستلزم گنادکومی است، چون خطر بروز گنادوبلاستوم در گندهای دیس ژنتیک وجود دارد. در مورد لزوم انجام این عمل در اوایل کودکی یا به تعویق انداختن آن تا بعد از تکمیل رشد و نمو پستان، اختلاف نظر وجود دارد. جایگزینی استروژن پس از گنادکومی لازم است، و اتساع واژن برای میسر ساختن مقاربت، ممکن است لازم شود.

**اختلالات تخم‌گذاری** پس از بررسی و کنار گذاشتن ناهنجاری‌های رحم و مسیر خروجی دستگاه تناسلی، دیگر علل آموره در اختلالات تخم‌گذاری نیز دخیل هستند. تشخیص‌های افتراقی به نتایج آزمایشات اولیه بستگی دارند - نظیر آزمایش حاملگی، اندازه‌گیری سطح FSH، (برای اینکه مشخص شود علت احتمالی مرکزی است و یا وابسته به تخمدان است) و ارزیابی هیپرآندروژنیسم (شکل ۲-۶۹).

هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک سطوح پایین استروژن به همراه سطوح طبیعی یا پایین LH و FSH، در ناهنجاری‌های آناتومیک، ژنتیک، یا عملکردی که در ترشح GnRH از هیپوتالاموس یا پاسخدهی طبیعی هیپوفیز به GnRH اختلال ایجاد می‌کند، دیده می‌شود. تومورها و بیماری‌های ارتشاحی، علی‌رغم اینکه نسبتاً غیرشایعند، می‌بایست در تشخیص‌های افتراقی هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک در نظر گرفته شوند (فصل ۴۰۳). این اختلالات می‌توانند به شکل آموره اولیه یا ثانویه تظاهر کنند؛ و ممکن است به همراه تظاهرات دیگری رخ دهند که حاکی از اختلال عملکرد هیپوتالاموس یا هیپوفیز هستند، مثل کوتاهی قد، دیابت بی مزه، گالاکتوره، یا سردرد. هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک همچنین می‌تواند متعاقب پرتوتابی به مجسمه روی دهد. در دوران پس از زایمان، این اختلال می‌تواند ناشی از نکروز هیپوفیز (سندرم شیهان) یا هیپوفیزیت لنفوسیتی باشد. از آنجا که اختلال عملکرد تولید مثلی معمولاً با هیپرپرولاکتینمی (ناشی از ضایعات نورواناتومیک یا داروها) همراه است، اندازه‌گیری پرولاکتین برای تمام بیماران مبتلا به هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک ضروری است (فصل ۴۰۳).

هایپوگنادیسم هایپوگنادوتروپیک ایزوله (IHH) در زنان

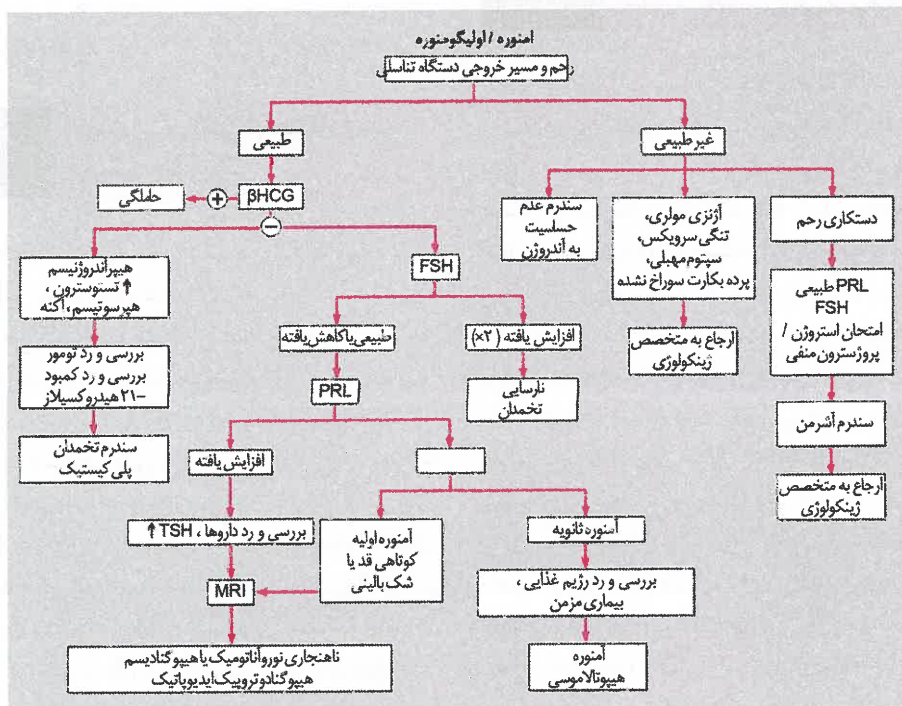
1- Kallmann syndrome

2- primary ovarian insufficiency

3- premature menopause

4- premature ovarian failure





شکل ۶۹-۲ الگوریتم ارزیابی آمنوره.  $\beta$ -hCG گنادوتروپین کوریونی انسان؛ PRL، پرولاکتین؛ FSH، هورمون محرک فولیکول؛ TSH، هورمون محرک تیروئید.

اهمیت زیادی دارد، چون در کودکان پسر دارای جهش‌های *FMRI* خطر بروز عقب‌ماندگی ذهنی شدید، افزایش پیدا می‌کند. با این حال در اکثر موارد، نمیتوان هیچ علتی برای POI پیدا کرد. علی‌رغم اینکه گزارش‌های دال بر وجود جهش‌های ژنتیکی در مبتلایان به POI و خانواده‌های آنها در حال افزایش است، اما به جز آزمایش‌هایی که برای یافتن ناهنجاری‌های کروموزومی و جهش‌های *FMRI* انجام می‌شود، انجام دیگر آزمایش‌ها توصیه نمی‌شود.

هیپوگنادیسم هیپرگنادوتروپیک بندرت در اختلالات دیگری مثل جهش‌های گیرنده‌های FSH یا LH رخ می‌دهد. کمبود آروماتاز و کمبود ۱۷ آلفا هیدروکسیلاز، با کاهش استروژن و افزایش گنادوتروپین‌ها و به ترتیب با هیپرگنادوتروپیسم و هیپرتانسیون همراه هستند. تومورهای ترشح‌کننده گنادوتروپین در زنان در سنین باروری، عموماً با سطوح بالا (و نه پایین) استروژن تظاهر می‌کنند و باعث

تخمندان است، چون سطح آن کمتر از LH تغییر می‌کند. در مبتلایان به POI، سطح هورمون آنتی‌مولرین (AMH) نیز پایین خواهد بود؛ اما از آن بیشتر در درمان ناباروری استفاده می‌شود. همانند یائسگی طبیعی، نارسایی زودرس تخمدان (POF) ممکن است تشدید و تخفیف پیدا کند، و لذا ممکن است برای اثبات این تشخیص اندازه‌گیری‌های پیاپی لازم باشد.

پس از اینکه تشخیص POI اثبات شد، باید ارزیابی‌های بیشتری انجام شوند، چون POI می‌تواند با مشکلات دیگری برای سلامتی همراه باشد. برای مثال، POI به همراه تعدادی از ناهنجاری‌های کروموزومی دیده می‌شود، نظیر سندرم ترنر، سندرم‌های نارسایی چند غده‌ای خودایمنی، پرتودرمانی و شیمی‌درمانی، و گالاکتوزمی. دانستن اینکه نارسایی زود هنگام تخمدان در افراد حامل پیش‌جهش (پرموتاسیون) مربوط به سندرم X شکننده رخ می‌دهد،

## درمان سندرم تخمدان پلی کیستیک

ناهنجاری اصلی در بیماران مبتلا به PCOS، عدم وجود تخمک‌گذاری منظم و قابل پیش‌بینی است. به همین دلیل، بیماران مذکور با خطر ابتلا به خونریزی ناشی از اختلال عملکرد و هیپرپلازی آندومتر، به دلیل مواجهه بدون تقابل با استروژن، روبرو هستند. برای محافظت از آندومتر می‌توان از داروهای ضد بارداری خوراکی یا پروژستین‌ها استفاده کرد (مدروکسی پروژسترون استات ۵-۱۰ mg یا پرومتریوم ۲۰۰ mg در روز به مدت ۱۴-۱۰ روز از هر ماه). داروهای ضد بارداری خوراکی همچنین برای تدبیر علائم هیپرآندروژنی مفید هستند. اسپرونولاکتون و سیپروترون استات (در ایالات متحده موجود نیست) نیز به این منظور مفید هستند، چون بصورت یک آنتاگونیست ضعیف گیرنده آندروژن عمل می‌کنند. درمان سندرم متابولیک همراه با این اختلال، می‌تواند برای بعضی از بیماران مفید باشد (فصل ۴۲۲). برای بیمارانی که مایلند باروری خود را حفظ کنند، کنترل وزن یکی از اولین و مهم‌ترین اقدامات است. کلومیفن سیتрат به عنوان درمان رده اول بسیار مؤثر است، همچنین شواهد فزاینده مبنی بر تأثیر لئوروزول (مهارکننده آروماتاز) وجود دارد. گنادوتروپین‌های برونزاد را می‌توان تحت نظر پزشکان مجرب به کار برد. تشخیص تخمدان پلی کیستیک با یا بدون ناهنجاری در چرخه قاعدگی، خطر تحریک بیش از حد<sup>۲</sup> را افزایش می‌دهد.

## درد لگنی

مکانیسم‌هایی که درد لگن ایجاد می‌کنند، شبیه همان‌هایی هستند که درد شکم را باعث می‌شوند (فصل ۲۰)، و شامل التهاب صفاق جداری، انسداد احشای توخالی، اختلالات عروقی، و درد ناشی از گرفتگی دیواره شکم، هستند. درد لگنی ممکن است نمایانگر بیماری خود لگن باشد، ولی می‌تواند ناشی از اختلالات خارج لگنی نیز باشد که درد آنها به لگن انتشار پیدا می‌کند. در قریب به ۶۰٪ از موارد، درد لگن را

تحریک بیش از حد تخمدان یا خونریزی ناشی از اختلال عملکرد می‌شوند.

## درمان آمنوره ناشی از علل هیپو و هیپرگنادوتروپیک

آمنوره، خواه ناشی از هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک باشد و خواه ناشی از نارسایی تخمدان، تقریباً همیشه با افت مزمن سطح استروژن همراه است. بروز صفات ثانویه جنسی، به افزایش تدریجی استروژن جایگزین و در نهایت، اضافه کردن پروژستین، نیاز دارد. به منظور محافظت از استخوان‌ها و سیستم قلبی عروقی، جایگزینی هورمون با رژیم‌های استروژن / پروژسترون با دوز پایین یا قرص‌های ضد بارداری خوراکی تا رسیدن به سن معمول یائسگی توصیه می‌شود. بیماران مبتلا به هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک که مایل به باروری هستند، باید با GnRH ضربانی یا FSH و LH برونزاد درمان شوند، در حالی که بیماران مبتلا به نارسایی تخمدان باید اهدای اووسیت را مد نظر داشته باشند، که احتمال موفقیت بالایی در این افراد دارد. گرچه استفاده از این روش در زنان مبتلا به سندرم ترنر به دلیل خطر بالای حوادث قلبی عروقی برای مادر، محدود است.

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) این سندرم بر اساس وجود شواهد بالینی یا بیوشیمیایی هیپرآندروژنیسم، آمنوره یا اولیگوآموره و تظاهرات تخمدان‌های پلی کیستیک در سونوگرافی، تشخیص داده می‌شود. تقریباً نیمی از بیماران مبتلا به PCOS چاق هستند و اختلالات سطح انسولین در آنها مانند آنچه در سندرم متابولیک دیده می‌شود شایع است. علائم عموماً مدت کوتاهی پس از منارک شروع می‌شوند و به آهستگی پیشرفت می‌کنند. بیماران لاغری که در آنها تعداد دفعات تخمک‌گذاری اندک است<sup>۱</sup> و به PCOS نیز مبتلا هستند، عموماً سطوح بالایی از LH دارند، ولی سطوح FSH و استرادیول آنها طبیعی تا کاهش یافته است. در بیماران چاق، که مقاومت به انسولین در آنها بارزتر است، ناهنجاری LH/FSH شدت کمتری دارد.

1- Oligo - ovulatory patients

2- hyperstimulation

حاد	مزمن
درد لگنی چرخه‌ای	علائم قبل از قاعدگی میتل اشمرز (درد میانه سیکل قاعدگی) دیس منوره آندومتریوز
درد لگنی غیر چرخه‌ای	سندرم احتقان لگن جسندگی‌ها و به عقب برگشتگی رحم بدخیمی لگنی ولووینی (درد فرج) بیماری التهابی مزمن لگن توبرکلوز سالپنژیت سابقه آزار جنسی
بیماری التهابی لگن پاره شدن یا خونریزی کیست تخمدان، آندومتریوما یا پیچ خوردگی تخمدان حاملگی نابجا آندومتریوت رشد یا دژنراسانس حاد میوم رحم تهدید به سقط	

می‌توان به مشکلات گوارشی نسبت داد، نظیر آپاندیسیت، کله‌سیستیت، عفونتها، انسداد روده، دیورتیکولیت، و بیماری التهابی روده. اختلالات دستگاه ادراری و عضلانی اسکلتی نیز از علل شایع درد لگن به شمار می‌روند.

وجود اختلالاتی که درد چرخه‌ای ایجاد می‌کنند گاه می‌توانند درد غیرچرخه‌ای نیز ایجاد کنند، و عکس این مطلب نیز صادق است.

### درد لگنی حاد

شایعترین تظاهر بیماری التهابی لگن، درد دوطرفه پایین شکم است. این درد عموماً تازه شروع شده است و با مقاربت یا حرکات ناهنجار تشدید می‌شود. تب در حدود نیمی از بیماران وجود دارد، و خونریزی غیرطبیعی رحم در حدود یک‌سوم موارد روی می‌دهد. ترشح مهملی جدید، اورتریت، و لرز، ممکن است وجود داشته باشند ولی کمتر اختصاصی هستند. پاتولوژی ضمام (آدنکس) می‌تواند به شکل حاد ظاهر کند و ممکن است ناشی از پاره شدن، خونریزی، یا پیچ‌خوردگی کیست‌ها، یا در موارد بسیار کمتری، ناشی از نئوپلاسم‌های تخمدان، لوله‌های فالوپ، یا نواحی مجاور تخمدان باشد. پیچ‌خوردگی تخمدان می‌تواند با تب همراه باشد. حاملگی نابجا با درد سمت راست یا چپ پایین شکم و خونریزی مهملی، همراه است، و نشانه‌های بالینی آن عموماً ۶-۸ هفته پس از آخرین دوره قاعدگی طبیعی ظاهر می‌شوند. آموره در حدود ۷۵٪ از موارد و خونریزی مهملی در حدود ۵۰٪ از موارد دیده می‌شود. نشانه‌های ارتواستاتیک

### رویکرد به بیمار: درد لگنی

همانند دیگر انواع درد شکمی، در اینجا نیز اولویت نخست تشخیص موارد تهدیدکننده حیات است (شوگ، نشانه‌های صفاقی) که ممکن است مستلزم جراحی فوری باشند. برای ارزیابی احتمال حاملگی، اخذ دقیق تاریخچه قاعدگی یا انجام آزمایش بارداری در اسرع وقت ضروری است. اخذ یک شرح حال جامع و دقیق، شامل نوع، محل، انتشار، و چگونگی کاهش یا افزایش شدت درد، می‌تواند به شناسایی علت درد لگنی حاد کمک کند. همراهی با موارد خاصی نظیر خونریزی مهملی، فعالیت جنسی، دفع مدفوع، دفع ادرار، حرکت کردن، یا خوردن، باید به دقت بررسی شود. تعیین حاد یا مزمن بودن و چرخه‌ای یا غیرچرخه‌ای بودن درد، به هدایت بررسی‌های بعدی کمک می‌کند (جدول ۱-۶۹). با این

رها شدن مایع فولیکولی در زمان تخمک‌گذاری نیز می‌تواند علت آن باشد. بسیاری از زنان به علایم پیش از قاعدگی دچار می‌شوند، نظیر احساس ناراحتی در پستان‌ها، میل شدید به غذا، و نفخ یا احساس ناراحتی در شکم. این علایم moliminal به خوبی می‌توانند تخمک‌گذاری را پیش‌بینی کنند، هر چند که فقدان آنها کمتر مفید است.

**دیس منوره** دیس منوره، احساس ناراحتی کرامپی پایین شکم در خط وسط است که با شروع خونریزی قاعدگی آغاز می‌شود و طی ۷۲-۱۲ ساعت بعد، بتدریج کاهش پیدا می‌کند. این حالت ممکن است با تهوع، اسهال، خستگی، و سردرد همراه باشد و در ۹۳-۶۰٪ از نوجوانان رخ می‌دهد، و با برقراری چرخه‌های منظم تخمک‌گذاری، آغاز می‌گردد. شیوع آن پس از حاملگی و با استفاده از داروهای ضد بارداری خوراکی، کمتر می‌شود.

دیس منوره اولیه به دلیل افزایش ذخایر پیش‌سازهای پروستاگلاندین رخ می‌دهد؛ پیش‌سازهای مذکور به دنبال تحریک متوالی رحم بوسیله استروژن و پروژسترون ساخته می‌شوند. این پیش‌سازها در طول قاعدگی به پروستاگلاندین‌ها تبدیل می‌شوند، که باعث انقباضات شدید رحم، کاهش جریان خون، و افزایش حساسیت اعصاب محیطی (که منجر به بروز درد می‌شود) می‌گردند.

دیس منوره ثانویه به دلیل پاتولوژی زمینه‌ای لگن رخ می‌دهد. آندومتریتوز، نتیجه وجود غدد و استرومای آندومتر در خارج از رحم است. این بقایای نابجای آندومتر، به تحریک هورمونی پاسخ می‌دهند و سبب دیس منوره می‌شوند، که چند روز قبل از قاعدگی رخ می‌دهد. آندومتریتوز همچنین می‌تواند با مقاربت دردناک، درد هنگام اجابت مزاج، و نول‌های دردخیز در رباط رحمی خاجی<sup>۲</sup> همراه باشد. فیبروز و چسبندگی‌ها می‌توانند سبب جابجایی طرفی سرویکس شوند. سونوگرافی ترانس واژینال لگن بخشی از اقدامات اولیه است که ممکن است منجر به تشخیص یک اندومتریتوز در تخمدان، نول‌های مثانه یا رکتواژینال، یا درگیری حالب شود. سطح CA125 ممکن است افزایش یافته باشد، ولی ارزش اخباری منفی آن پایین است. تشخیص قطعی با لاپاروسکوپی مسجل می‌شود. مجموعه علایم

(وضعیتی) و تب ممکن است وجود داشته باشند. عوامل خطر ساز حاملگی نابجا عبارتند از وجود بیماری شناخته شده لوله‌ای، سابقه حاملگی نابجا، سابقه ناباروری، مواجهه مادر با DES<sup>۱</sup> در دوران جنینی بیمار، یا سابقه عفونت‌های لگن. تهدید به سقط ممکن است با آمنوره، درد شکمی و خونریزی واژینال پدیدار شود. گرچه تهدید به سقط از بارداری نابجا شایع‌تر است اما به ندرت با نشانه‌های سیستمیک همراه است. پاتولوژی رحم شامل آندومتری، و با شیوع کمتر، لیومیوما (فیبروئیدها)ی در حال دنترسانس است. آندومتری غالباً با خونریزی مهبلی و نشانه‌های سیستمیک عفونت، همراه است. آندومتری در زمینه عفونت‌های منتقله از راه جنسی، دستکاری رحم، یا عفونت پس از زایمان رخ می‌دهد.

یک تست بارداری حساس، شمارش کامل و افتراقی سلول‌های خون، تجزیه ادرار، آزمایشات مربوط به عفونت‌های کلامیدیایی و گنوککی، و سونوگرافی شکم، به رسیدن به تشخیص و هدایت درمان بعدی کمک می‌کنند.

### درمان درد لگنی حاد

درمان درد لگنی حاد به علت احتمالی آن بستگی دارد، ولی ممکن است به مداخله جراحی یا ژنیکولوژی نیاز داشته باشد. برای کیست‌های تخمدانی، در صورتی که شک به پیچ‌خوردگی مطرح نباشد، در نظر گرفتن درمان محافظه کارانه مهم است، چون به این ترتیب از جراحی غیرضروری لگن اجتناب می‌شود و خطر ناباروری ناشی از چسبندگی‌های متعاقب جراحی از بین می‌رود. بارداری نابجا ممکن است به درمان جراحی نیاز داشته باشد؛ با این حال در حدود ۳۵٪ از بارداری‌های نابجا، پاره نمی‌شوند و ممکن است درمان با متوترکسات برای آنها مناسب باشد؛ تقریباً در ۹۰٪ از این موارد متوترکسات مؤثر است.

### درد مزمن لگن

بعضی از زنان در زمان تخمک‌گذاری دچار ناراحتی می‌شوند (میتل اشمرز). این درد می‌تواند بسیار شدید باشد، ولی عموماً مدت کوتاهی دارد. تصور می‌شود که مکانیسم این درد، اتساع سریع فولیکول غالب است، هر چند که تحریک صفاق در اثر

بی داشته باشد. داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAIDs) مؤثرترین درمان دیس منوره هستند و میزان پاسخدهی مداوم آنها بیش از ۸۰٪ است. ایبوپروفن، ناپروکسن، کتوپروفن، مفنامیک اسید، و نيمسولید<sup>۱</sup>، همگی نسبت به دارونما برتری دارند. درمان می‌بایست یک روز قبل از زمان مورد انتظار قاعدگی شروع شود و عموماً برای ۲-۳ روز ادامه پیدا کند. داروهای ضد بارداری خوراکی نیز علایم دیس منوره را کم می‌کنند. استفاده از توکولیتیک‌ها، مهارکننده‌های آنتی فسفواستراز، و منیزیم توصیه شده است، اما داده‌های کافی برای توصیه آنها وجود ندارد. عدم پاسخدهی به NSAIDs و / یا ضد بارداری‌های خوراکی، حاکی از یک اختلال لگنی - نظیر آندومتريوز - است، و در این صورت باید لاپاروسکوپی تشخیصی را برای هدایت ادامه درمان، مد نظر قرار داد.

همواره نشان‌دهنده وسعت آندومتريوز نیستند. میزان شیوع در زنان سیاه‌پوست و اسپانیایی‌تبارها از سفیدپوستان و آسیایی‌ها کمتر است. از جمله سایر علل ثانویه دیس منوره، می‌توان به آدنومیوز اشاره کرد، و این اختلالی است که به دلیل وجود غدد و استرومای نابجای آندومتر در داخل میومتر رخ می‌دهد. تنگی سرویکس می‌تواند متعاقب تروما، عفونت، یا جراحی ایجاد شود.

### درمان دیس منوره

استفاده موضعی از گرما؛ استفاده از ویتامین‌های B<sub>6</sub>, B<sub>1</sub> و E و روغن ماهی؛ طب سوزنی؛ یوگا؛ و ورزش، تا حدودی برای درمان دیس منوره مفید هستند. مطالعه بر روی ویتامین D<sub>3</sub> هنوز به اندازه‌ای نبوده است که توصیه‌ای در







## بخش دوم

### بیماری‌های غدد درون‌ریز

فیدبکی می‌شوند.

برخلاف سایر تخصص‌های پزشکی، تعریف دقیق اندوکرینولوژی در یک محدوده آناتومیک غیرممکن است. غدد اندوکراین کلاسیک هیپوفیز، تیروئید، پاراتیروئید، جزایر پانکراس، غدد آدرنال، و گنادها ارتباطات وسیعی با سایر اعضا از طریق دستگاه عصبی، هورمون‌ها، سیتوکین‌ها، و فاکتورهای رشد برقرار می‌کنند. علاوه بر عملکردهای سیناپسی که به‌صورت سنتی تعریف شده‌اند، مغز انسان گروه وسیعی از هورمون‌های پپتیدی را نیز تولید می‌کند و به این ترتیب مبحث نورواندوکرینولوژی را ایجاد می‌نماید. دستگاه اعصاب مرکزی از طریق تولید فاکتورهای آزادکننده هیپوتالاموسی، اثر تنظیم‌کننده عمده‌ای را بر ترشح هورمون‌های هیپوفیزی اعمال می‌کند (فصل ۴۰۱e). دستگاه اعصاب محیطی مدولای آدرنال را تحریک می‌کند. همچنین دستگاه ایمنی بدن نیز با دستگاه اندوکراین ارتباط تنگاتنگی دارد. کورتیزول مترشحه از غدد فوق کلیوی، یک عامل قوی مهارکننده ایمنی به شمار می‌رود. سیتوکین‌ها و اینترلوکین‌ها (ILs) دارای اثرات عمیقی بر عملکرد هیپوفیز، آدرنال، تیروئید، و گنادها هستند. بیماری‌های اندوکراین شایعی نظیر بیماری خود ایمنی تیروئید و دیابت شیرین نوع ۱ به علت اختلال تنظیم نظارت و تحمل ایمنی به وجود می‌آیند. بیماری‌های کمتر شایعی مانند نارسایی چند غده‌ای، بیماری آدیسون، و هیپوفیزیت لنفوسیتی نیز دارای یک اساس ایمونولوژیک هستند.

تداخل عمل اندوکرینولوژی با روندهای فیزیولوژیک سایر رشته‌های تخصصی پزشکی گاهی موجب کم رنگ شدن نقش و اهمیت هورمون‌ها می‌شود. برای مثال، هورمون‌ها نقش مهمی در تنظیم فشار خون، حجم داخل عروقی، و مقاومت محیطی در دستگاه قلبی عروقی بازی می‌کنند. مواد آرواکتیوی مانند کاتکولامین‌ها، آنژیوتانسین II، اندوتلین، و اکسید نیتریک نیز در تغییرات دینامیک قوام عروق نقش دارند، و این مسأله علاوه بر نقش‌های متعددی است که در سایر بافت‌ها بر عهده دارند. قلب منبع اصلی تولید پپتید ناتریورتیک دهلیزی است که به شکل اندوکراین کلاسیک عمل کرده و سبب القای ناتریورز در یک عضو هدف دوردست (کلیه) می‌شود. اریتروپویتین که یک هورمون

## اصول

# اندوکرینولوژی ۳۹۹

J. Larry Jameson

تدبیر و درمان اختلالات اندوکراین نیازمند شناخت زمینه‌های متنوعی نظیر متابولیسم حد واسطه، فیزیولوژی تولیدمثل، متابولیسم استخوان، و رشد بدن می‌باشد. به همین ترتیب طبابت در زمینه اندوکرینولوژی ارتباط تنگاتنگی با درک و تصور صحیح از نحوه ترشح هورمون‌ها، فعالیت هورمون‌ها، و اصول کنترل فیدبکی دارد (فصل ۴۰۰e). دستگاه اندوکراین عمدتاً از طریق اندازه‌گیری غلظت هورمون‌ها مورد ارزیابی قرار می‌گیرد که اطلاعات تشخیصی با ارزش در اختیار پزشک قرار می‌دهد. اکثر اختلالات دستگاه اندوکراین در صورتی که به درستی تشخیص داده شوند با درمان‌های مؤثر برطرف می‌گردند. اختلالات کمبود اندوکرینی را می‌توان با جایگزینی هورمون‌های فیزیولوژیک درمان نمود؛ شرایط افزایش مفرط هورمونی را نیز که معمولاً ناشی از آدنوم‌های غددی خوش‌خیم هستند، می‌توان با خارج کردن تومورها به کمک جراحی و یا با کاهش دادن سطح هورمون‌ها به روش طبی درمان کرد.

## حوزه عملکرد اندوکرینولوژی

رشته تخصصی اندوکرینولوژی شامل مطالعه غدد و هورمون‌هایی است که آنها تولید می‌کنند. اصطلاح اندوکراین به‌وسیله استارلینگ<sup>۱</sup> ابداع شد تا به این وسیله عملکرد هورمون‌هایی که به‌داخل بدن ترشح می‌شوند (اندوکراین) از هورمون‌هایی که به خارج از بدن (آگروکراین) و یا به‌داخل یک مجرا ترشح می‌شوند (مثل دستگاه گوارش) افتراق داده شود. اصطلاح هورمون که از یک عبارت یونانی به معنی «به حرکت درآوردن» مشتق شده است، به خوبی ماهیت دینامیک این مواد را نشان می‌دهد که باعث ایجاد پاسخ‌های سلولی و تنظیم روندهای فیزیولوژیک از طریق مکانیسم‌های



## علل افزایش بیش از حد هورمون‌ها

سندرم‌های افزایش مفرط هورمونی ممکن است به علت رشد نئوپلاستیک سلول‌های اندوکراین، اختلالات اتوایمون، و تجویز بیش از حد هورمون‌ها به وجود آیند. تومورهای خوش‌خیم اندوکراین از جمله آدنوم‌های پاراتیروئید، هیپوفیز، و آدرنال، غالباً توانایی تولید هورمون‌های خود را حفظ کرده و احتمالاً نمایانگر این حقیقت هستند که این تومورها نسبتاً به خوبی تمایز یافته‌اند. بسیاری از تومورهای اندوکراین نقائص نسبتاً خفیفی را در نقطه تنظیم مکانیسم‌های کنترل فیدبکی خود نشان می‌دهند. برای مثال در بیماری کوشینگ اختلال مهار فیدبکی ترشح ACTH با عملکرد خودکار آن همراه است. با این حال سلول‌های توموری به‌طور کامل به این مهار فیدبکی مقاوم نیستند، چنان که ACTH را می‌توان با دوزهای بالاتری از دگزامتازون مهار نمود (مثل تست دگزامتازون با دوز زیاد) (فصل ۴۰۶). نقائص تنظیمی مشابهی در آدنوم‌های پاراتیروئید و ندول‌های خودمختار تیروئید به صورت تیپیک مشاهده می‌شوند.

شناخت اساس مولکولی بعضی از تومورهای اندوکراین، نظیر سندرم‌های MEN (MEN-1، 2A، 2B)، نکات مهمی را در رابطه با نحوه پیدایش تومورها روشن ساخته است (فصل ۴۰۸). مشخصات عمده MEN-1 عبارت‌اند از تریاد تومورهای پاراتیروئید، جزایر پانکراس، و هیپوفیز. MEN-2 فرد را در معرض ابتلا به کارسینوم مدولری تیروئید، فئوکروموسیتوم، و هیپرپاراتیروئیدی قرار می‌دهد. ژن MEN-1 که بر روی کروموزوم 11q13 واقع شده است یک ژن مشهور سرکوب‌کننده تومور را کدگذاری می‌کند که منین (menin) نام دارد. همانند آنچه که در ابتدا در مورد رتینوبلاستوم شرح داده شد، افراد مبتلا یک کپی موتاسیون یافته از ژن MEN-1 را به ارث می‌برند، و پس از بروز یک «ضربه ثانویه» سوماتیک که منجر به از بین رفتن عملکرد ژن MEN-1 طبیعی می‌شود، (از طریق حذف یا موتاسیون‌های نقطه‌ای)، تومور به وجود می‌آید.

برخلاف حالت غیرفعال شدن ژن‌های سرکوب‌کننده توموری که در MEN-1 و اغلب سندرم‌های ارثی سرطان مشاهده می‌گردد، MEN-2 به علت بروز موتاسیون‌های فعال‌کننده در یک آلل منفرد به وجود می‌آید. در این بیماری،

شناخته شده موجود در گردش خون است، در کلیه ساخته شده و سبب تحریک خونسازی در مغز استخوان می‌گردد (فصل ۷۷). کلیه‌ها همچنین نقش مهمی در محور رنین آنژیوتانسین (فصل ۴۰۶) بازی کرده و هدف اولیه چندین هورمون، از جمله هورمون پاراتیروئید (PTH)، مینرالوکورتیکوئیدها، و آزوپرسین به شمار می‌روند. در دستگاه گوارش تعداد حیرت‌انگیزی از هورمون‌های پپتیدی تولید می‌شوند، از جمله کله‌سیستوکینین، گرلین<sup>۱</sup>، گاسترین، سکرترین، و پپتید روده‌ای وازواکتیو و بسیاری هورمون‌های دیگر. تومورهای کارسینوئید و جزیره‌ای می‌توانند حجم‌های زیادی از این هورمون‌ها را تولید کنند و سندرم‌های بالینی اختصاصی را ایجاد نمایند (فصل ۱۱۳). بسیاری از این هورمون‌های گوارشی در دستگاه اعصاب مرکزی نیز تولید می‌شوند، ولی عملکرد این هورمون‌ها در آنجا هنوز به درستی روشن نشده است. بافت چربی لپتین را تولید می‌کند که در کنار آدیپونکتین، رزیستین، و دیگر هورمون‌های کنترل‌کننده متابولیسم، به صورت مرکزی سبب کنترل اشتها می‌شود. با کشف هورمون‌های جدیدی مانند اینهیین، گرلین، و لپتین، این هورمون‌ها نیز بر اساس نقش‌های عملکردی که بر عهده دارند و صرف نظر از بافت منشاء، وارد عرصه دانش و طبابت پزشکی می‌شوند.

تعیین خصوصیات گیرنده‌های هورمونی غالباً ارتباطات غیرمنتظره‌ای را با عوامل غیر اندوکراین نمایان می‌سازد. به عنوان نمونه، گیرنده هورمون رشد (GH) و لپتین، از اعضای خانواده گیرنده‌های سیتوکینی به شمار می‌روند. گیرنده‌های جفت شده با پروتئین G (GPCRs) که واسطه عمل بسیاری از هورمون‌های پپتیدی هستند، در بسیاری از روندهای فیزیولوژیک همانند بینایی، بویایی، و انتقال عصبی نیز نقش دارند.

## مکانیسم‌های پاتولوژیک بیماری‌های اندوکراین

شرایطی را که در بیماری‌های اندوکراین رخ می‌دهند می‌توان به سه نوع عمده تقسیم‌بندی کرد: (۱) افزایش مفرط هورمون‌ها، (۲) کمبود هورمون‌ها، و (۳) مقاومت به هورمون‌ها (جدول ۱-۳۹۹).

جدول ۱-۳۹۹ علل اختلال عملکرد اندوکراین

نوع اختلال اندوکراین	مثال‌ها
<b>افزایش فعالیت</b>	
نئوپلاستیک	
خوش خیم	آدنوم‌های هیپوفیز، هیپرپاراتیروئیدی، ندول‌های خودکار تیروئید یا آدرنال، فئوکروموسینوم
بدخیم	کانسر آدرنال، کانسر مدولای تیروئید، کارسینوئید
ناپجا	ACTH ناپجا، ترشح SIADH
نئوپلازی‌های متعدد اندوکراین	MEN-1 و MEN-2
خود ایمنی	بیماری گربوز
پاتولوژیک	سندرم کوشینگ، هیپوگلیسمی
عقونی/التهابی	تیروئیدیت تحت حاد
موتاسیون‌های فعال کننده گیرنده	گیرنده‌های TSH، LH، $Ca^{2+}$ و PTH، Gsα
<b>کاهش فعالیت</b>	
خود ایمنی	تیروئیدیت هاشیموتو، دیابت شیرین نوع 1، بیماری آدیسون، نارسایی جند غده‌ای
پاتولوژیک	هیپوپیتوئیتاریسم ناشی از اشعه، هیپوتیروئیدی، جراحی
عقونی/التهابی	نارسایی آدرنال، سارکوئیدوز هیپوناتالموسی
موتاسیون‌های هورمونی	GH، LHβ، FSHβ، وازوبرسین
نقص آنزیمی	کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز
نقص تکاملی	سندرم کالمن، سندرم ترنر، فاکتورهای نسخه‌برداری
کمبودهای ویتامینی/تغذیه‌ای	کمبود ویتامین D، کمبود ید
خونریزی/انفارکتوس	سندرم شپهان، نارسایی آدرنال
<b>مقاومت به هورمون‌ها</b>	
موتاسیون گیرنده‌ها	
غشایی	GH، وازوبرسین، LH، FSH، ACTH، GnRH، PTH، لپتین، $Ca^{2+}$
هسته‌ای	AR، TR، VDR، ER، GR، PPARγ
موتاسیون مسیرهای انتقال پیام	استودیستروفی ارثی آلبرایت
پس از گیرنده‌ها	دیابت شیرین نوع 2، مقاومت به لپتین

**اختصارات:** ACTH، هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک؛ AR، گیرنده آندروژن؛ ER، گیرنده استروژن؛ FSH، هورمون تحریک کننده فولیکول؛ GnRH، هورمون رشد؛ GnRH، هورمون آزاد کننده گنادوتروپین؛ GR، گیرنده گلوکوکورتیکوئیدها؛ LH، هورمون لوتئینی کننده؛ PPAR، گیرنده فعال شده به وسیله تکثیر کننده پراکسی زوم؛ PTH، هورمون پاراتیروئید؛ SIADH، سندرم ترشح نامتناسب هورمون ضدادراری؛ TR، گیرنده هورمون تیروئید؛ TSH، هورمون محرک تیروئید؛ VDR، گیرنده ویتامین D.

کارسینوم مدولری تیروئید می‌شوند. کشف این مکانیسم پاتوفیزیولوژیک امکان بیماریابی ژنتیکی زودهنگام را برای شناسایی موتاسیونهای RET در افراد در معرض خطر ابتلا به

موتاسیون‌های فعال کننده پروتوانکوژن RET که یک گیرنده تیروزین کیناز را کدگذاری می‌کند، منجر به هیپرپلازی سلول‌های C تیروئید در دوران کودکی و قبل از بروز

اندوکراین محسوب می‌شوند. بروز موتاسیون در تعدادی از هورمون‌ها، گیرنده‌های هورمونی، فاکتورهای نسخه‌برداری، آنزیم‌ها، و کانال‌ها، می‌تواند سبب بروز کمبودهای هورمونی شود.

### مقاومت به هورمون‌ها

اکثر سندرم‌های شدید مقاومت هورمونی در نتیجه نقائص ارثی گیرنده‌های غشایی، گیرنده‌های هسته‌ای، و یا مسیرهای انتقال پیام‌های گیرنده‌ها به وجود می‌آیند. این اختلالات با نقص عملکرد هورمون‌ها، علی‌رغم وجود سطوح بالای هورمونی مشخص می‌شوند. برای مثال در حالت مقاومت کامل به آندروژن‌ها، بروز موتاسیون‌هایی در گیرنده آندروژن باعث می‌شود که افرادی که از نظر ژنتیکی مذکر (XY) هستند، حتی با وجود افزایش سطوح LH و تستوسترون ظاهر فنوتیپی زنانه‌ای داشته باشند، (فصل ۴۰۸). علاوه بر این اختلالات نسبتاً نادر ژنتیکی، اشکال اکتسابی شایع‌تر مقاومت به عملکرد هورمون‌ها عبارت‌اند از: مقاومت به انسولین در دیابت شیرین نوع 2، مقاومت به لپتین در چاقی، و مقاومت به GH در حالات کاتابولیک. پاتوژنز مقاومت عملکردی عبارت‌است از مهار عملکرد گیرنده‌ها و حساسیت‌زدایی مسیرهای انتقال پیام پس از گیرنده‌ها؛ شکل‌های عملکردی مقاومت عموماً برگشت‌پذیر هستند.

### بررسی بالینی اختلالات اندوکراین

چون بیشتر غده‌های بدن نسبتاً غیرقابل دسترسی هستند، معاینه بیمار معمولاً بر تظاهرات ناشی از زیادی یا کمبود هورمون‌ها متمرکز بوده و همچنین شامل معاینه مستقیم غدد قابل لمس مانند تیروئید و گنادها می‌شود. به همین دلیل ارزیابی بیماران با توجه به علائم فعلی آنها، معاینه دستگاه‌های مختلف بدن، شرح حال خانوادگی و اجتماعی، و سابقه تماس با داروهایی که ممکن است بر دستگاه اندوکراین تأثیر داشته باشند اهمیت دارد. برای تشخیص نشانه‌ها و علائم خفیف دال بر بیماری اندوکراین زمینه‌ای به مهارت‌های بالینی هوشمندانه‌ای نیاز است. برای مثال در یک بیمار مبتلا به سندرم کوشینگ ممکن است یافته‌های

MEN-2 فراهم کرده و به این ترتیب می‌توان افرادی را که از تیروئیدکتومی پروفیلاکتیک و بررسی بیوشیمیایی از نظر ابتلا به فئوکروموسیتوم و هیپرپاراتیروئیدی سود می‌برند تشخیص داد.

موتاسیون‌های فعال‌کننده انتقال پیام از طریق گیرنده‌های هورمونی در چند نوع از GPCRs شناسایی شده‌اند. برای مثال موتاسیون‌های فعال‌کننده گیرنده LH موجب توارث شکل غالبی از بلوغ زودرس محدود به جنس مذکر می‌شوند که نمایانگر تحریک زودرس سنتز تستوسترون در سلول‌های لیدیک هستند (فصل ۴۱۱). موتاسیون‌های فعال‌کننده در این پروتئین‌های GPCRs عمدتاً در ناحیه داخل غشایی آنها واقع شده و موجب القای جفت شدن گیرنده به  $G_{\alpha}$  حتی در غیاب هورمون‌ها می‌شوند. سپس آدنیلات سیکلاز فعال شده و سطح AMP حلقوی به شکلی افزایش می‌یابد که عمل ناشی از هورمون را تقلید می‌کند. موتاسیون‌های فعال‌کننده در  $G_{\alpha}$  نیز منجر به بروز پدیده مشابهی می‌شوند. هنگامی که این موتاسیون‌ها در اوایل سیر نمو بدن رخ می‌دهند، سندرم مک کیون آلبرایت<sup>۱</sup> بوجود می‌آید. در صورتی که موتاسیون‌های مذکور تنها در سلول‌های سوماتوتروپ به وقوع بپیوندند، باعث تشکیل تومورهای ترشح‌کننده GH و آکرومگالی خواهند شد (فصل ۴۰۳).

در بیماری گریوز خودایمنی، واکنش آنتی‌بادی‌ها با گیرنده TSH موجب تقلید اثر TSH شده و منجر به تولید بیش از حد هورمون می‌گردد (فصل ۴۰۵). مشابه اثرات موتاسیون‌های فعال‌کننده گیرنده TSH، این اتوآنتی‌بادی‌های فعال‌کننده نیز موجب القای تغییرات فضایی می‌شوند که گیرنده را از یک شکل مقید خارج کرده و باعث جفت شدن گیرنده به پروتئین‌های G می‌گردند.

### علل کمبود هورمونی

اکثر موارد کمبود هورمونی را می‌توان در حالت‌های تخریب غدد ناشی از اختلالات خودایمنی، جراحی، عفونت، التهاب، انفارکتوس، خونریزی، یا ارتشاح توموری مشاهده کرد (جدول ۱-۳۹۹ را ببینید). تخریب خودایمنی غده تیروئید (تیروئیدیت هاشیموتو) و سلول‌های بتای جزایر پانکراس (دیابت شیرین نوع 1) از جمله علل شایع بیماری‌های

(IRMA)<sup>۲</sup> نشان‌دار شده است، به کار می‌رود. این روش‌های اندازه‌گیری آنقدر حساس هستند که بتوانند غلظت‌های هورمونی پلازما را در حد پیکومول تا نانومول تشخیص دهند، و همچنین می‌توانند به‌احتی پروتئین‌هایی که از نظر ساختمانی مشابه هستند، نظیر PTH و PTHrP را از یکدیگر اف‌تراق دهند. انواع دیگری از سایر تکنیک‌ها نیز برای اندازه‌گیری هورمون‌های اختصاصی به کار می‌روند، از جمله اسپکتروسکوپی جرمی، شکل‌های متنوع کروماتوگرافی، و روش‌های آنزیمی؛ روش‌های بیواسی در حال حاضر به ندرت به کار برده می‌شوند.

اکثر روش‌های اندازه‌گیری هورمونی بر اساس نمونه‌های پلازما یا سرم انجام می‌شوند. با این‌حال هنوز هم اندازه‌گیری هورمون‌ها در ادرار برای ارزیابی بعضی حالات خاص مفید است. جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته امکان ارزیابی جامعی از میزان تولید هورمون‌ها یا متابولیت‌های آنها را فراهم می‌کند، درحالی‌که ممکن است سطح بسیاری از آنها در طی روز تغییر نماید. اطمینان از جمع‌آوری کامل نمونه ادرار ۲۴ ساعته مهم است؛ با اندازه‌گیری هم‌زمان کراتینین می‌توان کفایت جمع‌آوری نمونه‌ها را کنترل کرد و نیز مقادیر اندازه‌گیری شده بعضی از هورمون‌ها را نیز تصحیح نمود. اندازه‌گیری کورتیزول آزاد ادرار ۲۴ ساعته تا حد زیادی نمایانگر میزان کورتیزول غیرمتصل به پروتئین‌ها است و نشانگر قابل اعتمادی برای مقدار هورمون قابل دسترس بیولوژیک به شمار می‌رود. سایر موادی که به‌صورت معمول در ادرار اندازه‌گیری می‌شوند عبارت‌اند از ۱۷-هیدروکسی کورتیکو استروئیدها، ۱۷ کتواستروئیدها، وانیلین ماندلیک اسید، متانفرین، کاتکولامینها، ۵ هیدروکسی ایندول استیک اسید و کلسیم.

ارزش اندازه‌گیری کمی هورمون‌ها بستگی به تفسیر صحیح این نتایج با توجه به شرایط بالینی بیمار دارد. محدوده طبیعی اکثر هورمون‌ها نسبتاً وسیع بوده و غالباً از دو تا ده برابر تغییر می‌کند. محدوده طبیعی بسیاری از هورمون‌ها نیز بستگی به سن و جنس بیمار دارد. بنابراین استفاده از اطلاعات پایه‌ای طبیعی صحیح، بخش اساسی در

اختصاصی مشاهده شوند، از قبیل توزیع چربی در نواحی مرکزی بدن، استریاها، و ضعف عضلات پروگزیمال؛ همچنین ممکن است ویژگی‌هایی وجود داشته باشند که به‌صورت شایعی در افراد عادی نیز به چشم می‌خورند، مثل چاقی، پلئورا، هیپرتانسیون، و عدم تحمل به گلوکز. به طریق مشابه، تشخیص شروع بی‌سروصدای هیپوتیروئیدی به‌صورت کندی ذهن، احساس خستگی، خشکی پوست، و سایر ویژگی‌های آن از یافته‌های مشابه و غیراختصاصی که در افراد عادی نیز مشاهده می‌شوند، ممکن است مشکل باشد. قضاوت بالینی که بر اساس اطلاعات پاتوفیزیولوژی و شیوع بیماری انجام می‌شود، برای تصمیم‌گیری در مورد نیاز یا عدم نیاز به ارزیابی گسترده‌تر این اختلالات ضروری است. بررسی‌های آزمایشگاهی به علت امکان ارزیابی کمی سطوح و تغییرات هورمون‌ها، نقش اساسی را در اندوکرینولوژی بازی می‌کنند. روش‌های تصویربرداری رادیولوژیک، همانند CT اسکن و MRI، اسکن تیروئید، و سونوگرافی نیز برای تشخیص اختلالات اندوکراین به کار می‌روند. با این حال این روش‌ها عموماً فقط هنگامی به کار می‌روند که ناهنجاری هورمونی به‌وسیله آزمایشات بیوشیمیایی مشخص شده باشند.

## اندازه‌گیری هورمون‌ها و آزمایشات اندوکراین

روش‌های رادیوایمنواسی مهم‌ترین ابزار تشخیصی در اندوکرینولوژی به شمار می‌روند، چون به کمک این روش‌ها می‌توان به‌صورت حساس و اختصاصی، غلظت هورمون‌ها در حالت پایدار و همچنین تغییرات آنها را نشان داد. در روش‌های رادیوایمنواسی از آنتی‌بادیها برای تشخیص هورمون‌های خاص استفاده می‌شود. برای بسیاری از هورمون‌های پپتیدی، در حال حاضر در این اندازه‌گیری‌ها از دو نوع آنتی‌بادی مختلف استفاده می‌شود تا میل ترکیبی و میزان اختصاصی بودن آزمایش بیشتر گردد. شکل‌های گوناگونی از این روش‌های اندازه‌گیری وجود دارند. در یک روش شایع، برای جذب آنتی‌ژن (هورمون) از یک آنتی‌بادی که بر روی یک سطح غیر متحرک قرار گرفته استفاده می‌شود، و سپس برای تشخیص آنتی‌ژن، یک آنتی‌بادی دیگر که با ماده فلورسنت (ICMA)<sup>۱</sup> یا رادیواکتیو

1- Immunochemiluminescent assya (ICMA)

2- Immunoradiometric assay (IRMA)



جدول ۲-۳۹۹		نمونه‌هایی از اختلالات شایع اندوکراین و متابولیک در بالغین	
اختلال	شروع تقریبی در بالغین <sup>a</sup>	توصیه‌های بیمار یابی / آزمایشات <sup>b</sup>	فصل(ها)
چاقی	$BMI \geq 30$ %۳۱ $BMI \geq 25$ %۶۵	محاسبه BMI اندازه‌گیری محیط کمر رد کردن علل ثانویه در نظر گرفتن عوارض و بیماری‌های همراه	۴۱۶
دیابت شیرین نوع 2	> ۷ %	انجام آزمایشات هر ۳ سال، از ۴۵ سالگی یا کمتر در افراد پرخطر؛ گلوکز ناشنای پلاسما (FPG) < ۱۲۶mg/dL گلوکز تصادفی پلاسما < ۲۰۰mg/dL افزایش HbA1c در نظر گرفتن عوارض و بیماری‌های همراه	۴۱۷
هیپرلیپیدمی	۲۵-۲۰ %	بررسی کلسترول حداقل هر ۵ سال یک بار؛ در افراد پرخطر به فاصله کوتاه‌تر بررسی لیپوپروتئین‌ها (HDL, LDL) از نظر افزایش کلسترول، CAD، دیابت، در نظر گرفتن علل ثانویه	۴۲۱
سندرم متابولیک	۲۵ %	اندازه‌گیری دور کمر، BP، فPG، لیپیدها	۴۲۲
هیپوتیروئیدی	۱۰-۵ % زنان ۲-۰٫۵ % مردان	TSH: تأیید با T4 آزاد غربالگری زنان پس از ۳۵ سالگی و هر ۵ سال پس از آن	۴۰۵
بیماری گریوز	۳-۱ % زنان ۱-۰٫۱ % مردان	TSH: T4 آزاد	۴۰۵
ندول‌ها و نئوپلازی‌های تیروئید	۵-۲ % با لمس ۲۵ % با سونوگرافی	معاینه فیزیکی تیروئید گرفتن نمونه به وسیله آسپیراسیون یا سوزن ظریف	۴۰۵
اوستئوپوروز	۱۰-۵ % زنان ۵-۲ % مردان	اندازه‌گیری تراکم مواد معدنی استخوان در زنان < ۶۵ سال یا در زنان یائسه یا در مردان در معرض خطر، رد کردن علل ثانویه	۴۲۵
هیپربارانئیروئیدی	۵-۰٫۱ % زنان < مردان	کلسیم سرم PTH: در صورت افزایش کلسیم: ارزیابی بیماری‌های همراه	۴۲۴
ناباروری	۱۰ % زوج‌ها	بررسی مردان و زنان در زوج‌ها آنالیز مایع منی در مردان ارزیابی چرخه‌های تخمک‌گذاری زنان آزمایشات اختصاصی در صورت لزوم	۴۱۱ و ۴۱۲
سندرم تخمدان پلی‌کیستیک	۱۰-۵ % زنان	تستوسترون آزاد، DHEAS، در نظر گرفتن بیماری‌های همراه	۴۱۲
هیپرسوتیسم	۱۰-۵ %	تستوسترون آزاد، DHEAS، رد کردن علل ثانویه آزمایشات اضافی در صورت لزوم	۶۸
یائسگی	سن متوسط، ۵۱	FSH	۴۱۳
هیپرپرولاکتینمی	۱۵ % در زنان مبتلا به آمنوره یا گالاکتوره	سطح PRL MRI در صورتی که وابسته به دارو نباشد	۴۰۳



جدول ۲-۳۹۹ نمونه‌هایی از اختلالات شایع اندوکراین و متابولیک در بالغین (ادامه)

اختلال	شیوع تقریبی در بالغین <sup>a</sup>	توصیه‌های بیماریابی / آزمایشات <sup>b</sup>	فصل
اختلال عملکرد	۱۰-۲۵٪	شرح حال دقیق، PRL، تستوسترون	۶۷
نفوذی		در نظر گرفتن علل ثانویه (مثل دیابت)	
هیپوگنادیسم، مردان	۱-۲٪	تستوسترون، LH	۴۱۱
ژنیکوماستی	۱۵٪	غالباً هیچ آزمایشی لازم نیست در نظر گرفتن سندرم کلاین فelter توجه به داروها، هیپوگنادیسم، بیماری کبدی	۴۱۱
سندرم کلاین فelter	۰٫۲٪، مردان	کاربوتیپ تستوسترون	۴۱۰
کمبود ویتامین D	۱۰٪	اندازه گیری ۲۵-OH ویتامین D در سرم، در نظر گرفتن علل ثانویه	۴۲۳
سندرم ترنر	۰٫۳٪، زنان	کاربوتیپ در نظر گرفتن بیماری‌های همراه	۴۱۰

a. میزان بروز اکثر اختلالات در میان گروه‌های قومی و در سنین مختلف یکسان نیست (اطلاعات بر پایه جمعیت ایالات متحده است)

b. برای اطلاعات بیشتر در مورد ارزیابی و درمان به فصل‌های مربوطه مراجعه کنید. آزمایشات در سنین پایین‌تر در بیمارانی که دچار نشانه‌ها و علائم بیماری بوده و یا در معرض خطر زیادی برای ابتلا به آن هستند توصیه می‌شود.

اختصارات: BMI، شاخص توده بدن؛ CAD، بیماری شریان کرونر؛ DHEAS، دهیدرواپی آندروسترون؛ HDL، لیپوپروتئین با دانسیته زیاد؛ LDL، لیپوپروتئین با دانسیته کم؛ PRL، پرولاکتین.

پایین بودن سطح TSH غالباً به دلیل تیروتوکسیکوز رخ می‌دهد. این پیش‌بینی‌ها را می‌توان با اندازه‌گیری سطح تیروکسین آزاد اثبات نمود. در موارد نادرتر، وقتی سطح تیروکسین آزاد و TSH هر دو پایین است، ضروری است که کم کاری ثانویه هیپوفیز در نتیجه بیماری هیپوتالاموس - هیپوفیز را در نظر داشت. افزایش سطح کلسیم و PTH مطرح‌کننده هیپوپاراتیروئیدی است، درحالی‌که در هیپرکلسمی ناشی از بدخیمی یا بیماری‌های گرانولوماتو، سطح PTH مهار می‌شود. مهار ACTH در حالت هیپرکورتیزولمی و یا افزایش کورتیزول آزاد ادرار، همراه با آدنومهای بیش فعال فوق کلیوی دیده می‌شود.

با این حال طبیعی گزارش شدن مقادیر پایه هورمونی، در بیماری‌های دستگاه درون‌ریز نادر نیست. در این شرایط انجام آزمایشات دینامیک برای افتراق بیشتر حالات طبیعی از بیماری‌ها مفید است. تعداد زیادی تست دینامیک اندوکراین وجود دارد، اما اساس همه آنها بر پایه تنظیم به وسیله مکانیسم بازخورد<sup>۱</sup> استوارند و اکثر پاسخهای آنها را می‌توان

تفسیر آزمایشات هورمونی به شمار می‌رود. طبیعت ضربانی ترشح هورمون‌ها و عوامل مؤثر بر تولید آنها، نظیر خواب، وعده‌های غذا، و مصرف داروها را نیز باید در نظر گرفت. مقدار کورتیزول بین ساعات نیمه شب تا طلوع آفتاب پنج برابر افزایش پیدا می‌کند؛ سطح هورمون‌های مربوط به تولیدمثل نیز در طی چرخه قاعدگی جنس مؤنث به شکل قابل ملاحظه‌ای تغییر پیدا می‌کند.

در بسیاری از دستگاه‌های اندوکراین، آزمایش هورمون‌ها در حالت پایه اطلاعات بیشتری بدست می‌دهد، به‌ویژه هنگامی که اجزای متفاوتی از یک محور اندوکراین به شکل همزمان مورد ارزیابی قرار می‌گیرند. برای مثال پایین بودن سطح تستوسترون و افزایش LH نشان‌دهنده یک مشکل اولیه گنادی است، درحالی‌که اگر سطح LH و تستوسترون هر دو پایین باشد، احتمال یک اختلال هیپوتالاموسی هیپوفیزی مطرح می‌گردد. از آنجا که TSH نشانگر حساسی از عملکرد تیروئید است، عموماً به‌عنوان اولین آزمایش در ارزیابی اختلالات تیروئید توصیه می‌شود. افزایش سطح TSH تقریباً همیشه ناشی از هیپوتیروئیدی اولیه است، درحالی‌که

## مکانیسم عمل هورمون‌ها

هورمون‌ها را می‌توان به پنج دسته اصلی تقسیم کرد:

- (۱) مشتقات اسیدهای آمینه، مانند دوپامین، کاتکولامینها، و هورمون تیروئید (TH)؛ (۲) نوروپپتیدهای کوچک، مانند هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH)، هورمون آزادکننده تیروتروپین (TRH)، سوماتواستاتین، و وازوپرسین؛ (۳) پروتئین‌های بزرگی نظیر انسولین، هورمون محرک جسم زرد (LH)، و هورمون پاراتیروئید (PTH)؛ (۴) هورمون‌های استروئیدی از قبیل کورتیزول و استروژن که از پیش‌سازهای کلسترولی ساخته می‌شوند؛ و (۵) مشتقات ویتامینی مثل رتینوئیدها (ویتامین A) و ویتامین D. انواعی از فاکتورهای رشد پپتیدی که بیشتر آنها به‌صورت موضعی عمل می‌کنند، اثراتی شبیه به هورمون‌ها دارند. به‌عنوان یک قانون، هورمون‌های پپتیدی و مشتقات اسیدهای آمینه با گیرنده‌هایی که در سطح غشای سلولی واقع شده‌اند واکنش می‌کنند. استروئیدها، هورمون‌های تیروئید، ویتامین D، و رتینوئیدها محلول در چربی بوده و به گیرنده‌های هسته‌ای در داخل سلول متصل می‌شوند، گرچه بسیاری از آنها به گیرنده‌های غشایی و پروتئین‌های داخل سلولی مسئول پیام‌رسانی نیز متصل می‌شوند، گرچه بسیاری از آنها به گیرنده‌های غشایی و پروتئین‌های داخل سلولی مسئول پیام‌رسانی نیز متصل می‌شوند.

## خانواده‌های هورمون‌ها و گیرنده‌ها

بسیاری از هورمون‌ها و گیرنده‌ها را می‌توان به‌صورت خانواده‌هایی تقسیم‌بندی کرد که نشان‌دهنده شباهت‌های ساختمانی آنها به یکدیگر می‌باشند (جدول ۱-۴۰۰e). وجود این خانواده‌ها سبب می‌شود که مسیرهای عملکرد هورمون‌ها، متنوع و در عین حال بسیار اختصاصی گردند. با شناخت این ارتباطات می‌توان اطلاعات بدست آمده از یک هورمون یا گیرنده را به سایر اعضای همان خانواده تعمیم داد.

در خانواده هورمون‌های گلیکوپروتئینی، که شامل هورمون محرک تیروئید (TSH)، هورمون محرک فولیکول‌ها (FSH)، LH، و گنادوتروپین جفتی انسانی (hCG) می‌باشد، بسیاری از ویژگیهای هورمون‌های مرتبط

با توجه به مسیرهای موجود در محورهای اندوکراین توجیه کرد. تستهای مهاری (سرکوبی) در شرایطی که شک به افزایش عملکرد اندوکراین وجود دارد انجام می‌شوند. یک نمونه از این آزمایشات، تست مهاری دگزامتازون است که برای ارزیابی سندرم کوشینگ بکار می‌رود (فصل‌های ۴۰۳ و ۴۰۶). تستهای تحریکی عموماً برای بررسی کاهش عملکرد اندوکراین مورد استفاده قرار می‌گیرند. برای مثال تست تحریکی ACTH برای ارزیابی پاسخ غده آدرنال در بیماران مشکوک به نارسایی آدرنال انجام می‌شود. سایر تستهای تحریکی از فاکتورهای آزادکننده هیپوتالاموسی مانند GnRH و CRH برای ارزیابی ذخایر هورمونی هیپوفیز استفاده می‌کنند (فصل ۴۰۳). هیپوگلیسمی ناشی از انسولین همچنین پاسخ هیپوفیز و افزایش ACTH و GH را در پی خواهد داشت. تست‌های تحریکی که بر اساس کاهش یا مهار هورمون‌های اندوژن قرار دارند در حال حاضر کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرند. نمونه‌هایی از این تستها عبارت‌اند از مهار سنتز کورتیزول به‌وسیله متیراپون و مهار بازخورد استروژن به وسیله کلومیفن.

## غربالگری و ارزیابی اختلالات شایع اندوکراین

بسیاری از اختلالات اندوکراینی در افراد بالغ شایع هستند (جدول ۲-۳۹۹) و بسیاری از آنها توسط پزشکان عمومی، پزشکان خانواده، و یا سایر مراقبین اولیه بهداشتی تشخیص داده شده و تحت درمان قرار می‌گیرند. شیوع زیاد و اهمیت بالینی بعضی از این بیماری‌های اندوکراین، لزوم هشیاری برای یافتن علایم این اختلالات را در طی معاینات فیزیکی معمولی نشان می‌دهد؛ غربالگری آزمایشگاهی در بعضی از جمعیت‌های انتخابی و پرخطر توصیه می‌شود.

## دسته‌بندی هورمون‌ها ۴۰۰e

J. Larry Jameson

جدول ۱-۴۰۰۰ خانواده گیرنده‌های غشایی و مسیرهای انتقال پیام		
گیرنده‌ها	اثرات	مسیرهای انتقال پیام
<b>گیرنده‌های جفت شده با هفت پروتئین G بین غشایی (GPCR)</b>		
بنادرنرژیک TSH, FSH, LH	$G_s\alpha$ , آدنيلات سيكلاز	تحريك توليد AMP حلقوی، پروتئين كيناز A
گلوکاجن PTHrP, PTH MSH, ACTH CRH, GHRH	کانال‌های $Ca^{2+}$	کالمودولين، كينازهای وابسته به $Ca^{2+}$
آلفا آدرنرژیک سومانواستاتين GnRH, TRH	$G_i\alpha$	مهار توليد AMP حلقوی فعال شدن کانال‌های $K^+$ ، $Ca^{2+}$ فسفوليباز C، دی‌آسيل گليسرویل، IP3، پروتئين كيناز C، کانال‌های $Ca^{2+}$ وابسته به ولتاژ
<b>گیرنده‌های تیروزین کیناز</b>		
انسولین، IGF-I	تیروزین کیناز، IRS	کينازهای MAP، کيناز PI3، AKT Raf، کينازهای MAP، RSK
NGF, EGF	تیروزین کینازها، ras	
<b>کینازهای جفت شده با گیرنده سيتوکينها</b>		
PRL, GH	JAK، تیروزین کینازها	STAT، کينازهای MAP، کيناز PI3، IRS-1
<b>سرین کیناز</b>		
اکتینون، MIS, TGF- $\beta$	سرین کیناز	Smads

**اختصارات:** IP3 = اینوزیتول تری فسفات؛ IRS = سوپستراهای گیرنده انسولین؛ MAP = پروتئین فعال شده میتوزن؛ MSH = هورمون تحریک‌کننده ملانوسیتها؛ NGF = فاکتور رشد عصبی؛ PI = فسفاتیدیل اینوزیتول؛ RSK = کیناز S6 ریبوزومی؛ TGF- $\beta$  = فاکتور رشد تغییر شکل دهنده  $\beta$  برای توضیح در مورد سایر اختصارات به متن مراجعه کنید. توجه داشته باشید که بیشتر گیرنده‌ها با فاکتورهای متعددی واکنش می‌دهند و شبکه‌ای از مسیرهای پیام‌دهی را فعال می‌کنند.

آنها نیز دچار تغییرات مشابهی شوند تا عملکردهای بیولوژیک جدیدی پدید آید. به عنوان مثال برای هر هورمون گلیکوپروتئینی، گیرنده GPCRs مرتبط با آن به وجود آمده است. این گیرنده‌ها ساختمان مشابهی داشته و هر کدام از آنها به مسیر انتقال پیام  $G_s\alpha$  مرتبط می‌باشند. با این حال تداخل اتصال هورمون‌ها به گیرنده‌های دیگر بسیار ناچیز است. برای مثال TSH به شکل بسیار اختصاصی به گیرنده TSH متصل می‌شود، ولی اتصال آن به گیرنده‌های FSH یا LH بسیار ضعیف است. مع الوصف پیامدهای فیزیولوژیک خفیفی ناشی از تداخل اتصال هورمون‌ها به سایر گیرنده‌ها ممکن است رخ دهند. سطوح بسیار بالای hCG در طی حاملگی سبب تحریک گیرنده TSH شده و سطح هورمون‌های تیروئیدی را افزایش می‌دهد، و این سبب

به هم مشاهده می‌گردد. هورمون‌های گلیکوپروتئینی هترودمرهای هستند که زیر واحد  $\alpha$  در ساختمان آنها مشترک است؛ زیر واحد  $\beta$  در هر هورمون متفاوت بوده و اثرات بیولوژیک اختصاصی هورمون را ایجاد می‌نماید. ساختمان سه‌بعدی کلی زیر واحدهای  $\beta$  نیز یکسان است، که نشان‌دهنده ثابت ماندن محل قرارگیری پیوندهای دی‌سولفیدی است که شکل فضایی پروتئین را به وجود می‌آورند. کلون کردن ژنهای زیر واحد  $\beta$  در گونه‌های مختلف جانداران نشان داده است که این خانواده ژنی منشاء اجدادی مشترکی داشته و احتمالاً از طریق دپلیکاسیون و تغییرات بعدی، عملکردهای بیولوژیک جدیدی را عهده‌دار شده‌اند.

با گسترش و تنوع خانواده‌های هورمونی باید گیرنده‌های

D، اسید رتینوئیک، یا مشتقات لیپیدی متصل می‌شوند، تقسیم‌بندی نمود. بعضی از حوزه‌های عملکردی خاص در گیرنده‌های هسته‌ای، نظیر حوزه اتصال DNA انگشت زینک<sup>۲</sup>، تا حد زیادی حفظ شده‌اند. با این حال تفاوت‌های انتخابی در اسیدهای آمینه این مناطق سبب ایجاد حالات اختصاصی برای ردیف‌های DNA می‌شوند. نواحی اتصال به هورمون در این گیرنده‌ها از تنوع بیشتری برخوردار بوده و تغییرات زیادی در ترتیب مولکول‌های کوچک آنها وجود دارد که موجب ایجاد توانایی اتصال به انواع مختلف گیرنده‌های هسته‌ای می‌شود. به استثنای موارد اندکی، اتصال هورمونی برای یک نوع واحد گیرنده هسته‌ای بسیار اختصاصی است. یک مورد استثناء، گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی و گلوکوکورتیکوئیدی هستند. از آنجا که گیرنده مینرالوکورتیکوئیدی با تمایل زیادی به گلوکوکورتیکوئیدها نیز متصل می‌شود، در سلول‌های توپولی کلیوی آنزیمی وجود دارد (۱۱) بتا هیدروکسی استروئید دهیدروناز که گلوکوکورتیکوئیدها را غیرفعال کرده و به این ترتیب امکان یک پاسخ اختصاصی به مینرالوکورتیکوئیدهایی نظیر آلدوسترون را فراهم می‌نماید. با این حال در صورت وجود غلظت‌های بسیار بالای گلوکوکورتیکوئیدی، نظیر سندرم کوشینگ، مسیرهای تخریب گلوکوکورتیکوئیدها اشباع شده و به این ترتیب مقادیر بیش از حد کورتیزول اثرات مینرالوکورتیکوئیدی اعمال می‌نمایند (از جمله احتباس سدیم و دفع پتاسیم). این پدیده به‌ویژه در سندرمهای تولید نابجای هورمون آدرنوکورتیکوتروپ (ACTH) تشدید می‌گردد (فصل ۴۰۶). گیرنده استروژنی نمونه دیگری از پایین بودن حالت اختصاصی گیرنده هسته‌ای است که می‌تواند به انواع مختلفی از ترکیبات متصل شود، به گونه‌ای که بعضی از این مواد تشابه ساختمانی اندکی با استرادیول دارند که میل ترکیبی آن برای اتصال به این گیرنده زیاد است. این ویژگی گیرنده استروژنی آن را مستعد فعال شدن به‌وسیله استروژن‌های محیطی می‌نماید، ترکیباتی نظیر رزوراترول<sup>۳</sup>، اوکتیل فنل<sup>۴</sup>، و بسیاری از هیدروکربنهای آروماتیک دیگر. از سوی دیگر این حالت غیراختصاصی، فرصت مناسبی را برای

کاهش جبرانی TSH می‌شود.

انسولین، فاکتور رشد شبه‌انسولینی I (IGF-I)، و IGF-II دارای تشابهات ساختمانی هستند که در صورت مقایسه اشکال پیش‌ساز پروتئینی آنها واضح‌تر به نظر می‌رسند. برخلاف حالت بسیار اختصاصی که در هورمون‌های گلیکوپروتئینی مشاهده می‌شود، واکنش متقابل میان اعضاء خانواده انسولین/IGF در حد متوسطی است. غلظت زیاد یکی از پیش‌سازهای IGF-II که به‌وسیله تومورهای خاصی (نظیر سارکوما) تولید می‌شود می‌تواند باعث ایجاد هیپوگلیسمی گردد که تا حدی ناشی از اتصال این ماده به گیرنده‌های انسولین و IGF-I می‌باشد (فصل ۴۲۴). همچنین غلظت‌های بالای انسولین نیز می‌توانند به گیرنده IGF-I متصل شوند، و این امر احتمالاً مسئول بروز برخی از تظاهرات بالینی است که در حالت افزایش مزمن سطح انسولین مشاهده می‌گردد.

یکی از نمونه‌های مهم دیگر تداخل عمل گیرنده‌ها، در مورد PTH و پپتید وابسته به هورمون پاراتیروئید (PTHrP) مشاهده می‌شود (فصل ۴۲۴). PTH به‌وسیله غدد پاراتیروئید تولید می‌شود، درحالی‌که PTHrP به میزان زیادی در طی دوران تکامل و نیز به‌وسیله برخی از تومورها تولید می‌گردد (فصل ۱۲۱). این هورمون‌ها دارای ردیف‌های اسید آمینه‌ای مشترک به‌ویژه در نواحی انتهایی آمینوی خود هستند. هر دو هورمون به یک گیرنده واحد PTH که در استخوان و کلیه وجود دارد متصل می‌شوند. بنابراین در نتیجه تولید بیش از حد هر کدام از این هورمون‌ها ممکن است هیپرکلسمی و هیپوفسفاتی ایجاد شود؛ در این حالت تشخیص هیپرپاراتیروئیدی از هیپرکلسمی که به دلیل بدخیمی به وجود آمده است، تنها با بررسی شیمیایی سرم آسان نیست. با این حال وجود روش‌های حساس و اختصاصی اندازه‌گیری PTH و PTHrP، در حال حاضر افتراق اختلالات مذکور را ساده‌تر کرده است.

با توجه به مکانهای اختصاصی اتصال به DNA، خانواده گیرنده‌های هسته‌ای را می‌توان به گیرنده‌های نوع ۱ (گیرنده گلوکوکورتیکوئید، مینرالوکورتیکوئید، آندروژن، استروژن و پروژسترون) که به استروئیدها متصل می‌شوند و گیرنده‌های نوع (گیرنده هورمون تیروئید، گیرنده ویتامین D، گیرنده رتینوئیک اسد و PPAR<sup>۱</sup>) که به هورمون تیروئید، ویتامین

1- proxisome proliferator activated receptor

2- Zinc finger

3- resveratrol

4- octylphenol



می‌شود که بعداً از آن جدا می‌گردد. گیرنده‌های سطح سلول از طریق قطعات کوتاهی از اسید آمینه‌های هیدروفوب که در داخل غشای دو لایه لیپیدی قرار می‌گیرند وارد غشا می‌شوند. هورمون‌ها و گیرنده‌ها در ضمن انتقال از میان دستگاه گلژی و شبکه اندوپلاسمیک تحت تغییرات پس از ترجمه‌ای مختلفی نظیر گلیکوزیلاسیون و فسفریلاسیون قرار می‌گیرند؛ این اثرات می‌توانند باعث تغییر شکل پروتئین‌ها، تغییر نیمه عمر آنها در گردش خون، و نیز تغییر فعالیت بیولوژیک آنها می‌گردد.

سنتز اکثر هورمون‌های استروئیدی از طریق تغییرات ماده پیش‌ساز آنها، یعنی کلسترول انجام می‌گیرد. مراحل آنزیمی تنظیم شده متعددی برای سنتز تستوسترون (فصل ۴۱۱)، استرادیول (فصل ۴۱۲)، کورتیزول (فصل ۴۰۶)، و ویتامین D (فصل ۴۲۳) لازم می‌باشند. زیاد بودن تعداد مراحل فوق، روند سنتز استروئیدها را مستعد اختلالات متعدد ژنتیکی و اکسایمی می‌نماید.

با اینکه ژنهای اندوکراین نیز همانند بسیاری از ژنهای دیگر حاوی اجزای تنظیم‌کننده DNA هستند، ولی کنترل دقیق آنها به‌وسیله سایر هورمون‌ها، نشان‌دهنده وجود عناصر اختصاصی پاسخ هورمونی است. برای مثال ژنهای TSH مستقیماً به واسطه اثر هورمون‌های تیروئید مهار می‌شوند، این عمل از طریق گیرنده هورمون تیروئیدی که یکی از اعضای خانواده گیرنده‌های هسته‌ای است اعمال می‌گردد. بروز ژن آنزیم‌های سنتز استروئیدها به فاکتورهای نسخه‌برداری خاصی نظیر فاکتور استروئیدساز - 1 (SF-1) احتیاج دارد که همراه با پیامهای انتقال یافته به‌وسیله هورمون‌های تروفیک (مثل ACTH یا LH) عمل می‌کنند. در مورد بعضی از هورمون‌ها در سطح ترجمه نیز تنظیم قابل ملاحظه‌ای رخ می‌دهد. مثلاً بیوسنتز انسولین، درحالی‌که نیازمند نسخه‌برداری ژنی مداوم است، عمدتاً در سطح ترجمه‌ای و ترشعی و در پاسخ به افزایش مقدار گلوکز یا اسیدهای آمینه تنظیم می‌گردد.

### ترشح، انتقال، و تخریب هورمون‌ها

مقدار یک هورمون در گردش خون به‌وسیله سرعت ترشح آن و نیمه عمر آن در گردش خون تعیین می‌شود. پس از

سنتز انواع قابل ملاحظه‌ای از آنتاگونیست‌های بالینی مفید (مثل تاموکسیفن) و تغییردهنده‌های انتخابی پاسخ استروئیدی (SERMs) نظیر رالوکسیفن<sup>۱</sup> فراهم می‌سازد. این ترکیبات تغییر شکل‌های فضایی خاصی در گیرنده‌ها ایجاد می‌کنند که واکنش‌پذیری آنها را با بعضی از اجزای روند نسخه‌برداری تغییر داده (به ادامه مطلب توجه کنید) و به این ترتیب اثرات منحصربفرد خود را اعمال می‌نمایند.

### سنتز و فراوری هورمون‌ها

سنتز هورمون‌های پپتیدی و گیرنده‌های آنها از طریق مسیر کلاسیک بروز ژنها انجام می‌گیرد: رونویسی  $\leftarrow$  mRNA  $\leftarrow$  پروتئین  $\leftarrow$  فراوری پروتئین پس از ترجمه  $\leftarrow$  دسته‌بندی داخل سلولی، و پس از آن ادغام در غشای سلولی، یا ترشح (فصل ۸۲)

بسیاری از هورمون‌ها در داخل پیش‌سازهای پلی‌پپتیدی بزرگتری قرار گرفته‌اند و با پردازش پروتئولیتیک در مراحل بعدی، هورمون فعال بیولوژیک از آنها بوجود می‌آید. نمونه‌هایی از این حالت عبارت‌اند از: پرواوپیوملانوکورتین (POMC)  $\leftarrow$  ACTH؛ پروگلوکاگن  $\leftarrow$  گلوکاگن؛ پروانسولین  $\leftarrow$  انسولین؛ پرو PTH  $\leftarrow$  PTH، و بسیاری از نمونه‌های دیگر. در بسیاری از موارد، نظیر POMC و پروگلوکاگن، این مواد پیش‌ساز، چند پپتید فعال بیولوژیک مختلف را به وجود می‌آورند. علت اینکه پیش‌سازهای هورمونی نوعاً غیرفعال هستند، احتمالاً اضافه شدن یک سطح اضافی برای کنترل تنظیمی آنها می‌باشد. این امر نه تنها در مورد هورمون‌های پپتیدی صدق می‌کند، بلکه در بعضی استروئیدهای خاص (تستوسترون  $\leftarrow$  دی‌هیدروتستوسترون) و هورمون تیروئید ( $T_4 \rightarrow T_3$ ) نیز وجود دارد.

فراوری پیش‌سازهای هورمونی دارای ارتباط بسیار نزدیکی با مسیرهای دسته‌بندی داخل سلولی است که پروتئین‌ها را به وزیکول‌ها و آنزیم‌های مربوطه انتقال داده و در نتیجه مراحل اختصاصی جداسازی بر روی آنها انجام می‌شود، و به دنبال آن پروتئین‌ها تا خورده و به وزیکول‌های ترشعی انتقال پیدا می‌کنند. هورمون‌هایی که باید ترشح شوند از داخل ریکولوم اندوپلاسمی عبور می‌کنند؛ این امر با هدایت یک توالی علامتی در انتهای آمینوی پروتئین انجام



به عنوان مثال نیمه عمر پلاسمایی  $T_4$  هفت روز است. بنابراین بیشتر از یک ماه وقت لازم است که یک حالت پایدار جدید در غلظت آن ایجاد شود، و دوزهای واحد روزانه برای ثابت نگه داشتن سطح آن کافی هستند. برعکس، نیمه عمر  $T_3$  یک روز است. بنابراین تجویز آن با تغییرات سرمی بیشتری همراه است و باید دو تا سه بار در روز تجویز گردد. به همین ترتیب، گلوکوکورتیکوئیدهای سنتتیک نیز نیمه عمرهای بسیار متنوعی دارند؛ و آنهایی که نیمه عمر طولانی تری دارند (مثل دکزامتازون) بیشتر سبب مهار محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) می شوند. اکثر هورمون های پروتئینی [مثل ACTH، GH، پرولاکتین (PRL)، PTH، LH] نیمه عمرهای نسبتاً کوتاهی دارند (کمتر از ۲۰ دقیقه) که سبب افزایش و کاهش آشکار و سریع غلظتهای آنها می شود. تنها راه دقیق برای بررسی فاصله و اندازه ضربانات ترشحی این هورمون ها، اندازه گیری سطح آنها در نمونه های خونی متناوب (هر ۱۰ دقیقه یا کمتر) و طی یک مدت طولانی است (۸ تا ۲۴ ساعت). از آنجا که این روش در شرایط بالینی امکان پذیر نیست، یک راهکار جایگزین گرفتن ۳ تا ۴ نمونه خون به فاصله حدوداً ۳۰ دقیقه از یکدیگر و یا تفسیر نتایج در یک محدوده نرمال نسبتاً وسیع (wide normal range) است. تخریب سریع هورمون در بعضی از شرایط بالینی سودمند است. برای مثال با توجه به کوتاه بودن نیمه عمر PTH، می توان آن را در ضمن عمل جراحی اندازه گیری کرد تا از خارج کردن کامل آدنوم مترشحه آن اطمینان حاصل شود. این امر به ویژه در صورت احتمال وجود یک بیماری چند مرکزی یا هیپرپلازی پاراتیروئید از نظر تشخیصی با ارزش است، چنانکه در نئوپلازیهای متعدد اندوکراین (MEN) یا نارسایی کلیوی رخ می دهد.

بسیاری از هورمون ها در گردش خون به همراه پروتئین های اتصالی سرمی حرکت می کنند. نمونه هایی از آنها عبارتند از:  $T_4$  و  $T_3$  که به گلوبولین متصل شونده به تیروکسین (TBG)، آلبومین، و پره آلبومین متصل شونده به تیروکسین (TBPA) اتصال می یابند؛ (۲) کورتیزول که به گلوبولین متصل شونده به کورتیزول (CBG) متصل می شود؛ (۳) آندروژن و استروژن که به گلوبولین متصل شونده به هورمون های جنسی (SHBG) متصل می گردند؛

پردازش پروتئینی، هورمون های پپتیدی (مانند GnRH، انسولین، GH) در گرانول های ترشحی ذخیره می شوند. این گرانول ها پس از بالغ شدن در پشت غشای سلولی قرار می گیرند و برای ترشح به داخل جریان خون آماده می شوند. در اکثر موارد عامل محرک ترشح هورمون یک فاکتور آزادکننده و یا یک سیگنال عصبی است که سبب تغییر سریع غلظت کلسیم داخل سلولی شده و باعث چسبیدن گرانول های ترشحی به غشای سلولی می گردند که در نتیجه محتویات این گرانول ها به محیط خارج سلولی و جریان خون ترشح می شوند. بعکس، هورمون های استروئیدی به مجرد ساخته شدن به داخل جریان خون منتشر می شوند. بنابراین سرعت ترشح آنها مستقیماً با سرعت سنتز آنها ارتباط دارد. برای مثال ACTH و LH از طریق تحریک فعالیت پروتئین تنظیم کننده حاد سنتز استروئیدها (StAR) (که کلسترول را به داخل میتوکندریها منتقل می کند) و همچنین از طریق سایر مراحل محدودکننده سرعت در روند سنتز استروئیدها (مثل آنزیم جداکننده زنجیره جانبی کلسترول، CYP11A1) سبب القای سنتز استروئیدها می شوند.

انتقال و تخریب هورمون ها تعیین کننده سرعت از بین رفتن پیامهای هورمونی هستند. اثرات بعضی از هورمون ها زودگذر هستند (مثل سوماتواستاتین)، درحالی که اثر سایر هورمون ها طول عمر بیشتری دارد (مثل TSH). از آنجا که سوماتواستاتین اثرات خود را عملاً در تمام بافتها اعمال می کند، نیمه عمر کوتاه آن سبب می شود که بتوان غلظت و اثرات آن را به صورت موضعی کنترل کرد. تغییرات ساختمانی که در تخریب سوماتواستاتین تداخل ایجاد می کنند برای ایجاد آنالوگهای دارویی طولی الاثری مثل اکترئوتید (فصل ۴۰۳) مفید هستند. از سوی دیگر اثرات TSH بر روی غده تیروئید بسیار اختصاصی هستند. نیمه عمر طولانی این هورمون سبب ثابت ماندن نسبی سطح سرمی آن می شود، علی رغم اینکه TSH به صورت پالسهای مجزایی ترشح می گردد.

شناخت نیمه عمر هورمون ها در گردش خون برای جایگزینی فیزیولوژیک آنها ضروری است، چون تناوب دوزهای تجویز شده و زمان لازم برای رسیدن به یک حالت پایدار با سرعت تخریب هورمون ارتباط تنگاتنگی دارد.

D متصل به حامل، و آندروژن‌ها و استروژن‌های متصل به SHBG، عمل می‌کند. پروتئین‌های حامل، پس از اندوستیز و وارد شدن به سلول، در داخل لیزوزوم‌ها تخریب می‌شوند و لیگاندهای متصل به خود را به داخل سلول آزاد می‌سازند. حاملین غشایی برای هورمون‌های تیروئید نیز مشخص شده‌اند.

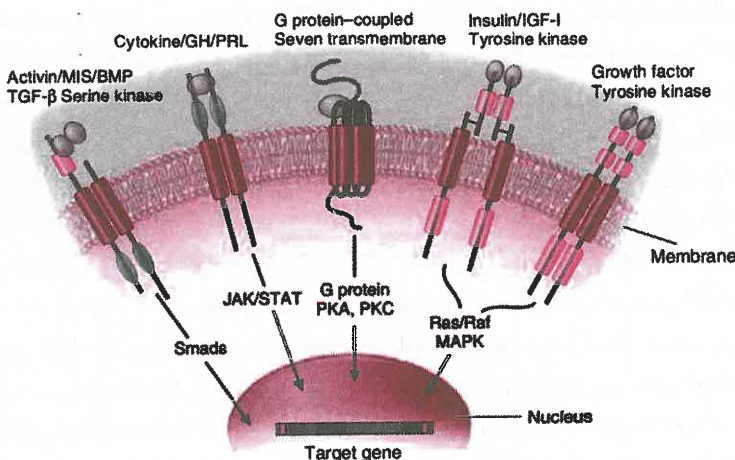
تخریب هورمون می‌تواند یکی از عوامل مهم در تنظیم موضعی غلظت هورمون باشد. همان‌گونه که در بالا ذکر شد، ۱۱/۵ هیدروکسی استروئید دهیدروژناز، گلوکوکورتیکوئیدها را در سلول‌های توبولی کلیه مهار و از عملکردهایی که از طریق گیرندهٔ مینرالوکورتیکوئید ایجاد می‌شود جلوگیری می‌کند. آنزیم‌های دیدیناز هورمون‌های تیروئید (deiodinase)،  $T_4$  را به  $T_3$  تبدیل می‌کند و می‌تواند  $T_3$  را غیرفعال کند. در هنگام رشد، تجزیه اسید رتینوئیک توسط Cyp26b1 از ورود سلول‌های زایای اولیهٔ مردان به میوز جلوگیری می‌کند همانند رویدادی که در زنان در تخمدان اتفاق می‌افتد.

### عملکرد هورمون‌ها از طریق گیرنده‌ها

گیرنده‌های هورمونی به دو دسته اصلی غشایی و هسته‌ای تقسیم می‌شوند. گیرنده‌های غشایی عمدتاً به هورمون‌های پپتیدی و کاتکولامین‌ها متصل می‌شوند. گیرنده‌های هسته‌ای به مولکول‌های کوچکی که از میان غشای سلولی انتشار می‌یابند متصل می‌گردند، نظیر استروئیدها، ویتامین D. صرف نظر از نوع گیرنده، اصول کلی خاصی در مورد تعامل میان هورمون و گیرنده صدق می‌کنند. هورمون‌ها به‌صورت اختصاصی و با تمایل زیاد به گیرنده‌ها متصل می‌شوند و این امر عموماً با محدوده دینامیک غلظت هورمون در گردش خون ارتباط دارد. غلظت‌های پایین هورمون آزاد (معمولاً  $10^{-12}$  تا  $10^{-9} M$ ) در یک واکنش دو مولکولی سبب اتصال و جدا شدن سریع هورمون از گیرنده می‌شود، به نحوی که اشغال گیرنده به‌وسیله هورمون در هر لحظه تابعی از غلظت هورمون و تمایل گیرنده برای اتصال به هورمون است. تعداد گیرنده‌ها در بافتهای هدف متفاوت یکسان نیست، و این مسأله یکی از عوامل عمده تعیین‌کننده پاسخهای اختصاصی سلول‌ها به هورمون‌های موجود در

(۴) IGF-I و IGF-II که به پروتئین‌های متعدد متصل‌شونده به IGF وصل می‌شوند (IGFBPs)؛ (۵) GH نیز با پروتئین متصل‌شونده به GH (GHBP) تعامل نشان می‌دهد که قسمتی از ناحیه خارج سلولی گیرنده GH است که وارد گردش خون می‌شود؛ و (۶) اکتیوین که به فولیستاتین متصل می‌گردد. این تعامل‌ها سبب ایجاد یک ذخیره هورمونی شده، مانع از تخریب سریع هورمون‌هایی می‌گردند که به محل دیگری متصل نشده‌اند؛ همچنین دستیابی هورمون‌ها به برخی مکان‌ها را محدود می‌نمایند (مثل IGFBPs) و غلظت هورمون‌های آزاد یا غیرمتصل را تعدیل می‌کنند. با اینکه انواع گوناگونی از ناهنجاری‌های پروتئین‌های اتصالی مشخص شده‌اند، ولی اکثر آنها پیامدهای بالینی ناچیزی دارند و تنها ممکن است مشکلات تشخیصی بوجود آورند. برای مثال کمبود TBG می‌تواند سطح کلی هورمون‌های تیروئید را تا حد زیادی کاهش دهد، ولی غلظت‌های آزاد  $T_4$  و  $T_3$  در حد طبیعی باقی می‌مانند. بیماری‌های کبدی و برخی از داروها نیز می‌توانند سبب تأثیر بر سطح پروتئین‌های اتصالی شوند (مثلاً استروژن سبب افزایش TBG می‌گردد) و یا باعث جابجایی هورمون‌ها از پروتئین‌های اتصالی شوند (مثلاً سالیسیلات موجب جدا شدن  $T_4$  از TBG می‌شود). به طور کلی تنها هورمون آزاد می‌تواند به گیرنده متصل شده و یک پاسخ بیولوژیک ایجاد نماید. اختلالات کوتاه‌مدت در پروتئین‌های اتصالی موجب تغییر غلظت هورمون آزاد می‌شود که این امر نیز بنوبه خود باعث بروز تغییرات جبرانی از طریق چرخه‌های فیدبکی می‌گردد. تغییرات SHBG در زنان یک مورد استثناء در این مکانیسم خود تنظیمی به شمار می‌روند. هنگامی که غلظت SHBG به علت مقاومت به انسولین یا افزایش بیش از حد آندروژن‌ها کاهش پیدا می‌کند، غلظت تستوسترون آزاد افزایش یافته و به شکل بالقوه‌ای منجر به بروز هیرسوتیسم می‌گردد (فصل ۶۸). افزایش سطح تستوسترون آزاد موجب اصلاح فیدبکی و جبرانی کافی نمی‌شود، چون عامل اصلی تنظیم‌کننده محور تولید مثلی، استروژن است و نه تستوسترون.

استثنای دیگری بر فرضیه هورمون غیرمتصل (آزاد)، مگالین (megalin)، یکی از اعضای خانواده گیرنده LDL است، که به عنوان گیرنده اندوستیز، برای ویتامین‌های A



**شکل ۱-۴۰۰** انتقال پیام از گیرنده های غشایی. MAPK، پروتئین کیناز فعال شده به وسیله میتوزن؛ PKA-C، پروتئین کیناز A، TGF؛ فاکتور رشد تغییر شکل دهنده. برای توضیح در مورد سایر اختصارات به متن مراجعه کنید.

هیدروفوبی با مارپیچ آلفا هستند که در میان دو لایه لیپیدی غشاء قرار می گیرند. همانند بعضی از کانال ها به نظر می رسد که این نواحی به صورت حلقوی درآمده و یک محفظه هیدروفوب تشکیل می دهند که لیگاند های کوچک خاصی می توانند در آن قرار بگیرند. اتصال هورمون به گیرنده سبب ایجاد تغییر شکل فضایی در این نواحی می شود، و در نتیجه تغییرات ساختمانی در بخش داخل سلولی گیرنده بوجود می آید که محل قرارگیری پروتئین های G می باشد.

خانواده بزرگ پروتئین های G که به علت اتصال به نوکلئوتید های گوانین به این نام خوانده می شوند (GTP، گوانوزین تری فسفات، گوانوزین دی فسفات (GDP)، شامل انواع متعددی از گیرنده ها هستند که با مسیرهای انتقال پیام مختلف جفت می شوند. پروتئین های G یک کمپلکس تریمر ناهمگون بوجود می آورند که از زیر واحدهای مختلف  $\alpha$  و  $\beta\gamma$  تشکیل شده اند. زیر واحد  $\alpha$  محل اتصال به نوکلئوتید گوانین را تشکیل داده و واکنش  $GTP \rightarrow GDP$  را هیدرولیز می نماید. زیر واحدهای  $\beta\gamma$  به سختی به یکدیگر متصل شده و فعالیت زیر واحد  $\alpha$  را تعدیل می نمایند؛ همچنین واسطه مسیرهای انتقال پیام مربوط به خود هستند. فعالیت پروتئین G به وسیله چرخه ای تنظیم می شود که شامل هیدرولیز GTP و تعامل های دینامیک مابین زیرواحدهای  $\alpha$  و  $\beta\gamma$

گردش خون به شمار می رود. برای مثال گیرنده های ACTH تقریباً فقط در قشر غده فوق کلیوی یافت می شوند، و گیرنده های FSH نیز عمدتاً در گنادها وجود دارند. در مقابل، گیرنده های هورمونی انسولین و تیروئید به شکل گسترده ای در تمام بدن وجود دارند که نشان دهنده نیاز به این پاسخهای متابولیک در تمام بافتها می باشد.

### گیرنده های غشایی

گیرنده های غشایی هورمون ها را می توان به چند گروه عمده تقسیم نمود: (۱) GPCR هایی که هفت بار از خلال غشا عبور کرده اند، (۲) گیرنده های تیروزین کیناز، (۳) گیرنده های سیتوکینی، و (۴) گیرنده های سرین کیناز (شکل ۱-۴۰۰). خانواده گیرنده هایی که به پروتئین G متصل شده (GPCR) و هفت بار از خلال غشا عبور می کنند، به تعداد قابل ملاحظه ای از هورمون ها متصل می شوند، از جمله پروتئین های بزرگ (مثل LH، PTH)، پپتیدهای کوچک (مثل TRH، سوماتواستاتین)، کاتکولامینها (اپی نفرین و دوپامین)، و حتی املاح (مثل کلسیم). قسمت های خارج سلولی GPCRs که از نظر اندازه تفاوت های زیادی نشان می دهند، محل های عمده اتصال هورمون های بزرگ به شمار می روند. نواحی که از عرض غشاء عبور می کنند شامل قسمت های

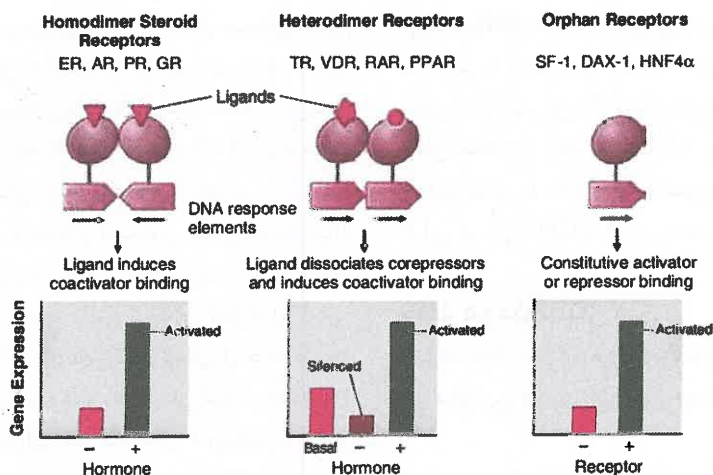
گیرنده‌های سرین کیناز واسطه فعالیت اکتیوین‌ها، فاکتور رشد تغییر شکل دهنده  $\beta$  ماده مهارکننده مولری (MIS) که به‌عنوان هورمون آنتی‌مولری AMH نیز شناخته می‌شود، و پروتئین‌های مورفوژنیک استخوان (BMPs) می‌باشند. این خانواده از گیرنده‌ها (که حاوی زیرواحدهای نوع I و II هستند)، از طریق پروتئین‌هایی تحت عنوان smads پیام‌های خود را انتقال می‌دهند (اسم این پروتئین‌ها از بهم پیوستن اصطلاح سنورابدیتیسی الگاتس sma + پستاندار mad مشتق شده است). همانند پروتئین‌های STAT، پروتئین‌های smads نیز نقش دوگانه‌ای در انتقال پیام گیرنده‌ها و فعالیت به‌عنوان فاکتورهای نسخه‌برداری بازی می‌کنند. فعالیت‌های پلئومرفیک این فاکتورهای رشد سبب می‌شوند که فاکتورهای مذکور عمده‌تاً به‌صورت موضعی (پاراکراین یا اتوکراین) عمل کنند. پروتئین‌های اتصالی نظیر فولیستاتین (که به اکتیوین و سایر اعضای این خانواده متصل می‌شوند)، موجب غیرفعال شدن فاکتورهای رشد شده و توزیع آنها را محدود می‌نمایند.

### گیرنده‌های هسته‌ای

تعداد اعضای خانواده گیرنده‌های هسته‌ای به ۱۰۰ عدد بالغ می‌شود، که بسیاری از آنها هنوز به‌عنوان گیرنده یتیم<sup>۱</sup> شناخته می‌شوند، چون لیگاند‌های آنها البته در صورتی که وجود داشته باشند هنوز مشخص نشده‌اند (شکل ۲-۴۰۰). از سوی دیگر، اکثر گیرنده‌های هسته‌ای بر اساس ماهیت لیگاند‌هایشان طبقه‌بندی شده‌اند. با اینکه تمام گیرنده‌های هسته‌ای سرانجام موجب افزایش یا کاهش نسخه‌برداری از ژن‌ها می‌شوند، ولی بعضی از آنها در ابتدا در سیتوپلاسم واقع شده‌اند (مثل گیرنده گلوکوکورتیکوئیدها)، درحالی‌که بقیه آنها (مثل گیرنده هورمون تیروئید) در هسته قرار دارند. پس از اتصال به لیگاند، گیرنده‌هایی که در سیتوپلاسم واقع شده‌اند به هسته سلول نقل مکان می‌نمایند. شواهد فزاینده‌ای نشان می‌دهند که برخی از گیرنده‌های هسته‌ای (مثل گلوکوکورتیکوئید، استروژن) نیز می‌توانند در غشای سلول یا در سیتوپلاسم فعالیت کنند و مسیرهای انتقال پیام را فعال یا سرکوب نمایند، و مکانیسمی برای ارتباط متقابل میان گیرنده‌های هسته‌ای و غشایی ایجاد کنند.

می‌باشد. اتصال هورمون به گیرنده سبب جداشدن GDP شده و در نتیجه  $G\alpha$  به GTP متصل می‌گردد و از کمپلکس  $\alpha\beta$  جدا می‌شود. تحت این شرایط زیرواحد  $G\alpha$  فعال شده و انتقال پیام از طریق آنزیم‌های مختلفی نظیر آدنیلات سیکلاز یا فسفولیپاز C را باعث می‌گردد. هیدرولیز GTP به GDP باعث اتصال مجدد  $G\alpha$  به زیرواحدهای  $\beta\gamma$  و تبدیل مجدد آن به شکل غیرفعال می‌گردد. همان گونه که در ادامه توضیح داده خواهد شد، انواعی از اندوکرینوپاتی‌ها در نتیجه موتاسیون‌های پروتئین G یا موتاسیون‌های گیرنده‌هایی بوجود می‌آیند که تعامل آنها با پروتئین‌های G را تغییر می‌دهند. G پروتئین از طریق تعامل با دیگر پروتئین‌های سلولی شامل کینازها، کانال‌ها، گیرنده کینازهای جفت شده با پروتئین G (GRK) و آرسستین‌ها (arrestins)، واسطهٔ پیام‌رسانی و همچنین حساسیت‌زدایی گیرنده و چرخهٔ مجدد آن می‌گردد. گیرنده‌های تیروزین کیناز پیام‌های انسولین و انواعی از فاکتورهای رشد را انتقال می‌دهند، از قبیل IGF-I، فاکتور رشد اپی‌درمی (EGF)، فاکتور رشد عصبی، فاکتور رشد مشتق از پلاکت، و فاکتور رشد فیبروبلاست. نواحی خارج سلولی غنی از سیستئین که به لیگاند‌ها متصل می‌شوند، حاوی نواحی اتصال به فاکتورهای رشد می‌باشند. این دسته از گیرنده‌ها پس از اتصال به لیگاند دچار اتوفسفریلاسیون شده و سبب القای تعامل با پروتئین‌های تطابقی داخل سلولی نظیر Shc و سوپرستراهای گیرنده انسولین می‌گردند. در مورد گیرنده انسولین، کینازهای متعددی فعال می‌شوند که از جمله می‌توان از Raf-Ras-MAPK و مسیرهای Akt/پروتئین کیناز B نام برد. گیرنده‌های تیروزین کیناز نقش بارزی در رشد و تمایز سلولی و نیز در متابولیسم حد واسط بازی می‌کنند.

گیرنده‌های GH و PRL به خانواده گیرنده‌های سیتوکینی تعلق دارند. همانند گیرنده‌های تیروزین کیناز، اتصال لیگاند‌ها سبب القای اتصال گیرنده به کینازهای داخل سلولی (کینازهای Janus [JAKs]) که اعضای خانوادهٔ انتقال پیام و فعال‌کننده‌های نسخه‌برداری (STAT) را فسفریله می‌کنند) و همچنین به سایر مسیرهای انتقال پیام (Ras، MAPK، PI3-K) می‌شود. پروتئین‌های STAT فعال شده به هسته منتقل شده و سبب تحریک بروز ژن‌های هدف می‌گردند.



**شکل ۲-۴۰۰** انتقال پیام گیرنده‌های هسته‌ای. ER = گیرنده استروژن؛ AR = گیرنده آندروژن؛ PR = گیرنده پروژسترون؛ GR = گیرنده گلوکوکورتیکوئید؛ TR = گیرنده هورمون تیروئید؛ VDR = گیرنده ویتامین D؛ RAR = گیرنده اسید رتینوئیک؛ PPAR = گیرنده فعال شده تکثیرکننده پروکسی زوم؛ SF-1 = فاکتور استروئیدساز 1؛ DAX = تغییردهنده جنسیت حساس به دوز، هیپوپلازی مادرزادی آدرنال، کروموزوم X؛ HNF4α = فاکتور هسته‌ای کبدی 4α.

II، نظیر گیرنده هورمون تیروئید (TR) و گیرنده رتینوئیک اسید (RAR)، پروتئین‌های مهارکننده کمکی در غیاب لیگاند به گیرنده متصل شده و نسخه‌برداری از ژن را متوقف می‌کنند. اتصال به هورمون موجب القای تغییر شکل فضایی، آزاد شدن پروتئین‌های کمک مهارکننده و جذب پروتئین‌های کمک فعال‌کننده می‌شود که نسخه‌برداری را تحریک می‌نمایند. بنابراین گیرنده‌های مذکور می‌توانند تغییرات قابل ملاحظه‌ای در سطح فعالیت ژن ایجاد نمایند. بعضی از بیماری‌های خاص با نقص تنظیم این وقایع همراه هستند. برای مثال موتاسیون‌های گیرنده هورمون تیروئیدی از جدا شدن پروتئین‌های کمک مهارکننده جلوگیری کرده و موجب بروز شکلی از مقاومت به این هورمون می‌شوند که نحوه وراثت آن اتوزومی غالبی است (فصل ۴۰۵). در لوکمی پرومیلوسیتی، اتصال RARα به سایر پروتئین‌های هسته‌ای موجب خاموش ماندن غیرطبیعی ژنها و جلوگیری از تمایز طبیعی سلولی می‌شود. درمان با رتینوئیک اسید این روند مهار را معکوس کرده و امکان تمایز سلول‌ها و رخ دادن آپوپتوز را فراهم می‌نماید. اکثر گیرنده‌های استروئیدی نوع 1

ساختمان گیرنده‌های هسته‌ای به شکل وسیعی و از جمله به‌وسیله کریستالوگرافی با اشعه X مورد مطالعه قرار گرفته است. نواحی اتصال به DNA که از دو انگشت زینک تشکیل شده‌اند، با ردیف‌های اختصاصی تشخیص DNA در ژنهای هدف تماس برقرار می‌کنند. اکثر گیرنده‌های هسته‌ای به شکل دimer به DNA متصل می‌شوند. متعاقباً هر منومر، یک موتیف مجزای DNA را شناسایی می‌کند که به‌عنوان «نیمه جایگاه» شناخته می‌شود. گیرنده‌های استروئیدی، از جمله گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدها، استروژن، پروژسترون، و آندروژن‌ها، به‌صورت همودimer به DNA متصل می‌شوند. هماهنگ با این تقارن دوجانبه، نیمه جایگاه‌های تشخیص DNA در آنها نیز به‌صورت پالیندرومیک هستند. گیرنده‌های تیروئید، رتینوئید، تکثیر کننده فعال شده پراکسی‌زومی، و ویتامین D ترجیحاً به‌صورت هترودimer و همراه با گیرنده‌های رتینوئید (RXRs) X به DNA متصل می‌شوند. نیمه جایگاه‌های DNA آنها به‌صورت تکرارهای مستقیمی مرتب شده‌اند.

ناحیه انتهایی پروکسی بخش متصل‌شونده به هورمون، واسطه کنترل نسخه‌برداری است. در مورد گیرنده‌های نوع



می‌شوند (GH، IGF-I، هورمون تیروئید)، درحالی‌که برخی نیز منجر به بسته شدن اپی‌فیزها می‌گردند (استروئیدهای جنسی). شناخت این واکنشهای هورمونی برای تشخیص و درمان اختلالات رشد اهمیت دارد. برای مثال به تأخیر انداختن تماس با سطوح بالای استروئیدهای جنسی می‌تواند کارآیی درمان با GH را افزایش دهد.

### حفظ هومئوستاز بدن

با اینکه عملاً تمام هورمون‌ها بر هومئوستاز بدن تأثیر دارند، ولی مهم‌ترین هورمون‌ها از این جهت عبارت‌اند از:

۱. هورمون تیروئید حدود ۲۵٪ متابولیسم پایه اکثر بافتها را کنترل می‌کند.
۲. کورتیزول که علاوه بر اثرات مستقیمی که خودش اعمال می‌کند، زمینه فعالیت بسیاری از هورمون‌های دیگر را نیز فراهم می‌نماید.
۳. PTH که سطح کلسیم و فسفر را تنظیم می‌کند.
۴. وازوپرسین با کنترل کلیرنس آب آزاد از کلیه‌ها، اسمولالیت سرم را تنظیم می‌کند.
۵. مینرالوکورتیکوئیدها که حجم عروقی و غلظت الکترولیت‌های سرم ( $K^+$ ،  $Na^+$ ) را کنترل می‌کنند.
۶. انسولین حالت یوگلیسمی را در شرایط پس از غذا و ناشتا حفظ می‌کند.

فعالیت دفاعی بدن در مقابل بروز هیپوگلیسمی، نمونه بارزی از عملکرد هماهنگ هورمون‌ها می‌باشد (فصل ۴۲۰). در پاسخ به حالت ناشتا و افت گلوکز خون، ترشح انسولین مهار می‌شود که موجب کاهش برداشت گلوکز توسط سلول‌ها و افزایش گلیکوزنولیز، لیپولیز، پروتئولیز، و گلوکونئوز شده و ذخائر انرژی بدن به حرکت درمی‌آیند. در صورت بروز هیپوگلیسمی (که معمولاً ناشی از تجویز انسولین یا سولفونیل‌اوره‌ها است) یک پاسخ تنظیم متقابل هماهنگ رخ می‌دهد، گلوکاگن و اپی‌نفرین به سرعت سبب تحریک گلیکوزنولیز و گلوکونئوز می‌شوند، درحالی‌که GH و کورتیزول طی چند ساعت موجب افزایش سطح گلوکز و مقابله با اثر انسولین می‌گردند.

با اینکه کلیرنس آب آزاد عمدتاً به‌وسیله وازوپرسین

با این پروتئین‌های مهاری کمکی تعامل ضعیفی نشان می‌دهند، ولی اتصال به لیگاند در این مورد نیز موجب تعامل با دسته‌ای از پروتئین‌های فعال‌کننده کمکی می‌شود. کریستالوگرافی با اشعه X نشان می‌دهد که انواع مختلف SERMs سبب القای تغییر شکل‌های مجزایی در گیرنده استروژن می‌شوند. پاسخهای اختصاصی بافتی که به‌وسیله این عوامل در پستان، استخوان، و رحم بوجود می‌آیند ظاهراً بازتابی از واکنشهای مجزا با پروتئین‌های فعال‌کننده کمکی هستند. کمپلکس گیرنده - فعال‌کننده کمکی از چند طریق سبب فعال شدن نسخه‌برداری از ژن می‌شود، از جمله: (۱) فعال کردن آنزیم‌هایی که ساختمان کروماتین را تغییر می‌دهند (هیستون استیل ترانسفراز)، (۲) واکنش با فاکتورهای نسخه‌برداری اضافی موجود بر روی ژنهای هدف، و (۳) واکنش مستقیم با اجزای دستگاه عمومی نسخه‌برداری به‌منظور تشدید سرعت نسخه‌برداری به واسطه RNA پلی‌مراز II. مطالعه بر روی نسخه‌برداری با واسطه گیرنده هسته‌ای نشان می‌دهد که این وقایع، ماهیتی پویا داشته و شامل چرخه‌های نسبتاً سریعی (مثلاً ۳۰ تا ۶۰ دقیقه) از تشکیل کمپلکس‌های نسخه‌برداری بر روی هر یک از ژنهای هدف می‌باشند.

### عملکرد هورمون‌ها

عملکرد هورمون‌های مختلف به تفصیل در فصلهای آینده تشریح خواهد شد. مع الوصف توجه به این مسأله مهم است که چرا اکثر پاسخهای بیولوژیک به همکاری چند مسیر هورمونی مختلف نیاز دارند. عملکرد فیزیولوژیک هورمون‌ها را می‌توان به سه گروه عمده تقسیم‌بندی کرد: (۱) رشد و تمایز، (۲) حفظ هومئوستاز بدن، و (۳) تولیدمثل.

### رشد

چندین هورمون و فاکتور تغذیه‌ای در پدیده پیچیده رشد نقش دارند (فصل ۴۰۱e) علل کوتاهی قد عبارت‌اند از: کمبود GH، هیپوتیروئیدی، سندرم کوشینگ، بلوغ زودرس، سوءتغذیه، بیماری‌های مزمن، یا ناهنجاری‌های ژنتیکی که بر صفحات رشد اپی‌فیزی تأثیر می‌گذارند (مثل موتاسیونهای FGFR3 و SHOX). بسیاری از فاکتورها سبب تحریک رشد

قاعدگی ۲۸ روزه رخ می‌دهند بهتر مشاهده می‌گردد. در ابتدای مرحله فولیکولی، ترشح ضربانی LH و FSH موجب تحریک پیشرونده بلوغ فولیکول تخمدان می‌شود. این امر موجب افزایش تدریجی استروژن و پروژسترون شده و منجر به تشدید حساسیت هیپوفیز به GnRH می‌گردد؛ این حالت همراه با افزایش ترشح GnRH باعث افزایش ناگهانی LH و پاره شدن فولیکول بالغ می‌شود. این هیپین پروتئینی است که به وسیله سلول‌های گرانولوزا تولید شده و سبب تشدید رشد فولیکولی می‌گردد؛ همچنین با اثر فیدبکی بر هیپوفیز به صورت انتخابی موجب مهار FSH می‌شود، بدون اینکه اثری بر LH داشته باشد. فاکتورهای رشدی نظیر EGF و IGF-I، پاسخ‌دهی فولیکول‌ها را به گنادوتروپین‌ها تعدیل می‌کنند. فاکتور رشد اندوتلیال عروقی و پروستاگلاندین‌ها نیز در ایجاد عروق فولیکول‌ها و پاره شدن آنها نقش دارند.

در طی حاملگی، افزایش تولید پرولاکتین همراه با استروئیدهای مشتق از جفت (مثل استروژن و پروژسترون)، پستان را برای شیردهی آماده می‌کنند. استروژن باعث القای تولید گیرنده‌های پروژسترون می‌شود، و به این ترتیب پاسخ‌دهی به پروژسترون را افزایش می‌دهد. علاوه بر این، هورمون‌ها و سایر هورمون‌هایی که در شیردهی نقش دارند، دستگاه عصبی و هورمون اکسی‌توسین نیز در پاسخ به مکیدن پستان و ترشح شیر حائز اهمیت هستند.

## سیستم‌های تنظیم‌کننده فیدبکی هورمونی

کنترل فیدبکی، از نوع مثبت یا منفی، یکی از ویژگی‌های اساسی سیستم‌های اندوکرین به شمار می‌رود. هر کدام از محورهای عمده هورمونی هیپوتالاموسی هیپوفیزی دارای یک مکانیسم فیدبک منفی هستند که از طریق آن سطح هورمون‌ها را در یک محدوده تقریباً باریک حفظ می‌کنند (فصل ۴۰۱۵). نمونه‌هایی از فیدبک منفی هیپوتالاموسی هیپوفیز عبارت‌اند از: (۱) اثر هورمون‌های تیروئید بر محور TRH-TSH، (۲) اثر کورتیزول بر محور CRH-ACTH، (۳) اثر استروئیدهای گنادی بر محور GnRH-LH/FSH و (۴) اثر IGF-I بر محور هورمون آزادکننده هورمون رشد (GHRH) و GH (شکل

کنترل می‌شود، ولی کورتیزول و هورمون تیروئید نیز در تسهیل پاسخ تبول‌های کلیوی به اثرات وازوپرسین اهمیت دارند (فصل ۴۰۴). PTH و ویتامین D به شیوه مرتبطی عمل کرده و متابولیسم کلسیم را کنترل می‌نمایند (فصل ۴۲۳). PTH موجب تحریک سنتز کلیوی ۱، ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D می‌شود که جذب کلسیم از دستگاه گوارش را افزایش داده و اثر PTH بر استخوان را تشدید می‌نماید. افزایش کلسیم، همراه با ویتامین D، موجب مهار فیدبکی PTH شده و به این ترتیب تعادل کلسیم را حفظ می‌کنند.

بسته به شدت هر استرس و حاد یا مزمن بودن آن، مسیرهای اندوکرین و سیتوکینی متعددی برای ایجاد یک پاسخ فیزیولوژیک مناسب در مقابل آن فعال می‌گردند. در استرس‌های حاد و شدیدی نظیر تروما یا شوک، دستگاه عصبی سمپاتیک فعال شده و کاتکولامین‌ها آزاد می‌شوند، که در نتیجه برون ده قلبی افزایش می‌یابد و دستگاه عضلانی اسکلتی حالت آماده‌ای به خود می‌گیرد. کاتکولامین‌ها همچنین متوسط فشار خون را افزایش داده و تولید گلوکز را تحریک می‌نمایند. مسیرهای متعددی که در اثر استرس‌ها تحریک شده‌اند به هیپوتالاموس ختم شده و موجب ترشح هورمون‌هایی نظیر وازوپرسین و هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH) می‌گردند. این هورمون‌ها، همراه با سیتوکین‌ها (فاکتور نکروز تومور  $\alpha$  IL-2، IL-6) موجب افزایش تولید ACTH و GH می‌شوند. ACTH غده آدرنال را تحریک کرده و موجب افزایش کورتیزول می‌گردد، و این هورمون نیز به حفظ فشار خون و خاموش کردن پاسخ التهابی کمک می‌نماید. افزایش وازوپرسین موجب حفظ آب آزاد می‌شود.

## تولید مثل

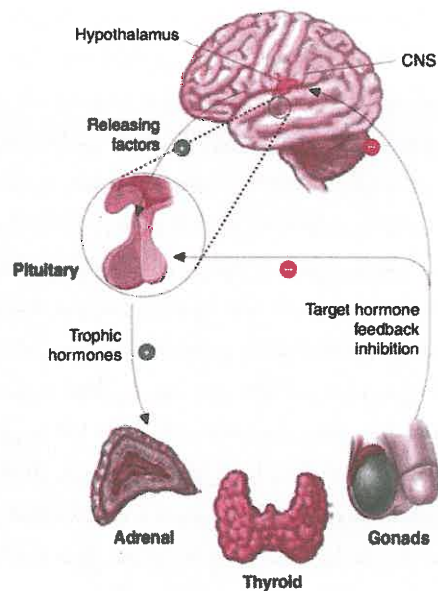
مراحل تولید مثل عبارت‌اند از: (۱) تعیین جنسیت در طی تکامل جنینی (فصل ۴۱۰)؛ (۲) بلوغ جنسی در طی دوران بلوغ (فصل‌های ۴۱۱ و ۴۱۲)؛ (۳) باروری، حاملگی، شیردهی، و پرورش فرزند (فصل ۴۱۲)؛ و (۴) توقف توانایی تولیدمثل در هنگام یائسگی (فصل ۴۱۳). هر کدام از این مراحل شامل همکاری منظم هورمون‌های متعددی است؛ این پدیده در تغییرات هورمونی دینامیکی که در طی هر دوره

به مدت طولانی اثر مهارکنندگی دارد، ولی افزایش تدریجی سطح آن باعث تحریک ترشح LH می‌گردد. این اثر که نمایانگر یک ریتم اندوکراین است (به ادامه مطلب توجه کنید)، شامل فعال شدن تولید پالسی GnRH از هیپوتالاموس می‌باشد. به علاوه گنادوتروپ‌هایی که به‌وسیله استروژن تحریک شده‌اند، بیش از حد به GnRH حساس هستند، که منجر به افزایش ترشح LH می‌شود.

### کنترل پاراکراین و اتوکراین

نمونه‌هایی که در مورد کنترل فیدبکی عنوان شدند، شامل مسیرهای کلاسیک اندوکرینی هستند که در آنها هورمون‌های آزاد شده به‌وسیله یک غده، بر غده هدف دیگری که در فاصله دورتری قرار گرفته است عمل می‌کنند. با این حال در حال حاضر سیستم‌های تنظیم‌کننده موضعی که غالباً شامل فاکتورهای رشد می‌باشند، به‌طور روز افزونی در حال شناسایی هستند. تنظیم پاراکراین به فاکتورهای اطلاق می‌شود که به‌وسیله یک سلول آزاد شده و بر سلول‌های مجاور در همان بافت اثر می‌کنند. مثلاً ترشح سوماتواستاتین به‌وسیله سلول‌های  $\delta$  جزایر پانکراس موجب مهار ترشح انسولین از سلول‌های بتای مجاور آنها می‌گردد. تنظیم اتوکراین شامل تأثیر یک فاکتور بر همان سلولی است که از آن تولید شده است. IGF-I بر بسیاری از سلول‌های تولیدکننده آن تأثیر می‌گذارد، از جمله کندروسیت‌ها، اپی‌تلیوم پستان، و سلول‌های گنادی. برخلاف فعالیت‌های اندوکراین، بررسی نحوه کنترل اتوکراین و پاراکراین مشکل است، چون غلظت فاکتورهای رشد موضعی را نمی‌توان به سادگی اندازه‌گیری کرد.

ارتباطات آناتومیک دستگاه‌های غددی نیز تأثیر زیادی بر چگونگی تماس با هورمون‌ها دارد، سازماندهی فیزیکی سلول‌های جزیره‌ای موجب تشدید ارتباطات میان سلول‌های آنها می‌شود؛ سیستم عروق باب هیپوتالاموس - هیپوفیز، موجب می‌شود که هیپوفیز در معرض غلظت‌های زیادی از فاکتورهای آزادکننده هیپوتالاموسی قرار بگیرد؛ توبول‌های سمی‌نیفر بیضه در معرض سطوح بالای تستوسترونی قرار می‌گیرند که به‌وسیله سلول‌های لیدیگ مابین آنها تولید می‌شود؛ پانکراس اطلاعات راجع به مواد غذایی و مواجهه موضعی با هورمون‌های پپتیدی (اینکرتین‌ها) را از دستگاه



شکل ۳-۴۰۰ تنظیم فیدبکی محورهای اندوکراین. CNS = دستگاه اعصاب مرکزی.

۳-۴۰۰ این چرخه‌های تنظیم‌کننده شامل اجزای مثبت (مثل TRH، TSH) و منفی (مثل  $T_4$  و  $T_3$ ) هستند که امکان کنترل دقیق سطح هورمون‌ها را فراهم می‌کنند. به‌عنوان نمونه، کاهش اندکی در سطح هورمون تیروئید موجب افزایش سریع ترشح TRH و TSH شده و به این ترتیب باعث تحریک غده تیروئید و افزایش تولید هورمون تیروئید می‌گردد. هنگامی که سطح هورمون تیروئید به حد طبیعی می‌رسد، به‌صورت فیدبکی TSH و TRH را مهار کرده و حالت با ثبات جدیدی را ایجاد می‌نماید. تنظیم فیدبکی همچنین در دستگاه‌های اندوکرینی که شامل غده هیپوفیز نیستند نیز رخ می‌دهد، نظیر اثر فیدبکی کلسیم بر PTH، اثر مهاری گلوکز بر ترشح انسولین، و اثر فیدبکی لپتین بر هیپوتالاموس. شناخت تنظیم‌های فیدبکی، بینش بسیار مفیدی را در رابطه با آزمایشات اندوکراین فراهم می‌نماید (به ادامه مطلب توجه کنید).

کنترل فیدبکی مثبت نیز وجود دارد، ولی مکانیسم آن به خوبی شناخته نشده است. نمونه بارز این نوع فیدبک، تحریک افزایش ناگهانی LH در میانه چرخه قاعدگی به‌وسیله استروژن است. با اینکه پایین بودن سطح استروژن

سلول‌ها تاثیر مهمی می‌گذارند. برای مثال حذف ژن‌های مسئول تنظیم ساعت در یک بافت خاص، ریتم و میزان بیان ژن و همچنین پاسخ‌های متابولیک کبد، بافت چربی و دیگر بافت‌ها را تغییر می‌دهد.

سایر ریتم‌های اندوکرینی در چرخه‌های زمانی کوتاهتری به وقوع می‌پیوندند. بسیاری از هورمون‌های پپتیدی هر چند ساعت یکبار و به‌صورت ناگهانی ترشح می‌شوند. ترشح LH و FSH به تناوب ضربانات ترشحی GnRH بسیار حساس هستند. ترشح GnRH به‌صورت پالس‌های متناوب برای حفظ حساسیت هیپوفیز ضروری است، درحالی‌که تماس مداوم با GnRH موجب می‌شود که گنادوتروپ‌های هیپوفیز حساسیت خود را نسبت به آن ازدست بدهند. این ویژگی محور هیپوتالاموس هیپوفیز گنادوتروپ (HPG) اساس استفاده از آگونیست‌های طول‌الاثر GnRH را برای درمان بلوغ زودرس مرکزی یا کاهش سطح تستوسترون در درمان کانسر پروستات تشکیل می‌دهد. هنگامی که مقادیر اندازه‌گیری شده سرمی هورمون‌ها را با مقادیر طبیعی آنها مقایسه می‌کنیم باید ویژگی ضربانی ترشح هورمون‌ها و الگوهای ریتمیک تولید آنها را مورد توجه قرار دهیم. برای بعضی از هورمون‌ها نشانگرهای جامعی ابداع شده‌اند که با اندازه‌گیری آنها می‌توان بر مشکل ناشی از ترشح غیریکنواخت هورمون‌ها غلبه کرد. نمونه‌هایی از این نشانگرها عبارت‌اند از جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته برای اندازه‌گیری کورتیزول، اندازه‌گیری IGF-I به‌عنوان نشانگر بیولوژیک عملکرد GH، و اندازه‌گیری HbA<sub>1c</sub> به‌عنوان شاخص کنترل طولانی‌مدت گلوکز خون (در طی چند هفته تا چند ماه).

غالباً باید اطلاعات اندوکرین را تنها در زمینه سایر نتایج هورمونی تفسیر نمود. برای مثال سطح هورمون پاراتیروئید نوعاً همراه با غلظت کلسیم سرم مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. بالا بودن سطح کلسیم سرم همراه با افزایش PTH مطرح‌کننده هیپرپاراتیروئیدی است، درحالی‌که مهار PTH در این شرایط بیشتر به دلیل هیپرکلسمی ناشی از بدخیمی یا سایر علل هیپرکلسمی رخ می‌دهد. به همین شکل در شرایطی که غلظت T<sub>4</sub> و T<sub>3</sub> پایین است باید سطح TSH افزایش یافته باشد، که نشان‌دهنده کاهش مهار فیدبکی آن

گوارش دریافت می‌کند؛ و کبد اولین عضو هدف عمل انسولین است، چون خون پانکراس به‌وسیله ورید باب تخلیه می‌شود.

## ریتم‌های هورمونی

سیستم‌های تنظیم‌کننده فیدبکی که در قسمت‌های قبلی شرح داده شدند در زمینه ریتم‌های هورمونی عمل می‌کنند که برای تطبیق با محیط مورد استفاده قرار می‌گیرند. تغییرات فصلی، چرخه روزانه روشنایی و تاریکی، خواب، مصرف وعده‌های غذایی، و استرس‌ها، نمونه‌هایی از موارد زیاد وقایع محیطی هستند که بر ریتم‌های هورمونی تاثیر می‌گذارند. چرخه قاعدگی که به‌طور متوسط هر ۲۸ روز یکبار تکرار می‌شود، نمایانگر زمان مورد نیاز برای بلوغ فولیکول‌ها و تخمک‌گذاری است (فصل ۴۱۲). اصولاً تمام ریتم‌های هورمونی هیپوفیز نسبت به خواب حساس بوده و دارای چرخه‌های شبانه‌روزی<sup>۱</sup> هستند، و به این ترتیب الگوهای ترشحی قابل تکراری ایجاد می‌کنند که حدوداً هر ۲۴ ساعت تکرار می‌شوند. برای مثال در محور HPA افزایش مشخصی در تولید ACTH و کورتیزول در اوایل صبح رخ می‌دهد و در هنگام شب دچار افت می‌شود. تشخیص این ریتم‌ها برای آزمایشات و اقدامات درمانی اندوکرین اهمیت دارد. در افراد مبتلا به سندرم کوشینگ، سطح کورتیزول نیمه شب در مقایسه با افراد طبیعی به‌طور مشخص افزایش نشان می‌دهد (فصل ۴۰۶). در مقابل، سطح کورتیزول در هنگام صبح در هر دو گروه یاد شده مشابه است، چون سطح کورتیزول در این ساعت از روز در افراد طبیعی نیز افزایش پیدا می‌کند. محور HPA به‌مه‌ار ناشی از تجویز شبانه گلوکوکورتیکوئیدها حساس‌تر است، چون این عمل مانع از افزایش ACTH در هنگام ابتدای صبح می‌شود. شناخت این ریتم‌ها سبب می‌شود که جایگزینی گلوکوکورتیکوئیدها با تقلید از نحوه تولید شبانه‌روزی آنها انجام شده و دوزهای تجویز شده در هنگام صبح بیشتر از هنگام شب باشند. اختلال ریتم‌های خواب می‌تواند تنظیم هورمونی را تغییر دهد. برای مثال، محرومیت از خواب سبب مقاومت خفیف به انسولین، میل به غذا و هیپر تانسین می‌گردد، که لااقل در کوتاه‌مدت قابل برگشت هستند. شواهد روزافزونی نشان می‌دهند که مسیرهای ریتم شبانه‌روزی نه تنها چرخه‌های خواب و بیداری را تنظیم می‌کنند بلکه تقریباً بر تمامی انواع

تستهای آزمایشگاهی تشخیصی صحیح را تأیید می‌کند.  
**برای توضیح در مورد اختلالات هیپوفیز خلفی یا**  
**نوروهیپوفیز، فصل ۴۰۴ را ملاحظه نمایید.**

است. در غیر این صورت توجه به هیپوتیروئیدی ثانویه که به دلیل نقص در سطح هیپوفیز رخ می‌دهد، مهم است.

## آناتومی و رشد و نمو

### آناتومی

غده هیپوفیز تقریباً ۶۰۰mg وزن داشته و در داخل زین ترکی و در قسمت ونترال دیافراگم زینی واقع شده است. این غده از نظر آناتومیک و عملکردی از دو لوب مجزای قدامی و خلفی تشکیل شده است. زین ترکی در مجاورت ساختمانهای عروقی و نورولوژیکی مانند سینوسهای کاورنو، اعصاب کرانیال، و کیاسمای بینایی قرار دارد. بنابراین وجود یک روند پاتولوژیک متسع شونده در داخل زین ترکی، علاوه بر مشکلات اندوکرینولوژی، ممکن است اثرات توده‌ای قابل ملاحظه‌ای را نیز در دستگاه اعصاب مرکزی ایجاد نماید. سلول‌های عصبی هیپوتالاموس، هورمون‌های آزاد کننده و مهارکننده خاصی را تولید می‌کنند که مستقیماً به‌داخل عروق باب ساقه هیپوفیز ترشح می‌شوند. خورنسانی غده هیپوفیز از شریانهای هیپوفیزی فوقانی و تحتانی انجام می‌شود (شکل ۲-۴۰۱e). شبکه باب هیپوتالاموسی هیپوفیزی منبع اصلی خورنسانی هیپوفیز قدامی است، که به این ترتیب امکان انتقال مطمئن پالسهای پتیدی هیپوتالاموس، بدون اینکه در جریان خون سیستمیک رقیق شوند را فراهم می‌آورد. به همین جهت سلول‌های هیپوفیز در معرض فاکتورهای آزادکننده یا مهارکننده قرار گرفته و هورمون‌های خود را نیز به‌صورت پالسهای جداگانه‌ای ترشح می‌کنند (شکل ۳-۴۰۱e).

خورنسانی هیپوفیز خلفی به‌وسیله شریانهای هیپوفیزی تحتانی تأمین می‌شود. برخلاف هیپوفیز قدامی، لوب خلفی هیپوفیز مستقیماً به‌وسیله نورونهای هیپوتالاموسی (تنه‌های عصبی سوپرا اپتیک هیپوفیزی و توبرو هیپوفیزی) و از طریق ساقه هیپوفیز عصب‌دهی می‌شود (فصل ۴۰۴). بنابراین تولید وازوپرسین (هورمون ضدادراری؛ ADH) واکسی‌توسین به‌وسیله هیپوفیز خلفی، به‌ویژه به آسیبهای نورونی ناشی از ضایعاتی که ساقه هیپوفیز یا هیپوتالاموس را هدف قرار می‌دهند حساس است.

## هیپوفیز قدامی:

### ۴۰۱e فیزیولوژی

## هورمون‌های هیپوفیزی

Shlomo Melmed, J. Larry Jameson

غده هیپوفیز قدامی غالباً به‌عنوان «غده اصلی» بدن شناخته می‌شود، چون این غده همراه با هیپوتالاموس عملکردهای تنظیمی پیچیده چندین غده اندوکراین دیگر را کنترل و هماهنگ می‌نماید. غده هیپوفیز قدامی شش هورمون اصلی را تولید می‌کند: (۱) پرولاکتین (PRL)، (۲) هورمون رشد (GH)، (۳) هورمون آدرنوکورتیکو-تروپ (ACTH)، (۴) هورمون محرک جسم زرد (LH)، (۵) هورمون محرک فولیکول‌ها (FSH)، و (۶) هورمون محرک تیروئید (TSH). هورمون‌های هیپوفیزی به‌صورت ضربانی ترشح می‌شوند، که نشان‌دهنده تحریک این غده به‌وسیله دسته‌ای از فاکتورهای آزادکننده اختصاصی هیپوتالاموس است. هر کدام از این هورمون‌های هیپوفیزی پاسخهای اختصاصی را در بافتهای هدف محیطی ایجاد می‌کنند. محصولات هورمونی این غده‌های محیطی نیز به نوبه خود کنترل فیدبکی را در سطح هیپوتالاموس و هیپوفیز اعمال می‌کنند که عملکرد هیپوفیز را تعدیل می‌نماید. تومورهای هیپوفیز موجب بروز سندرمهای مشخص افزایش هورمونی می‌گردند. کمبودهای هورمونی ممکن است به‌صورت ارثی یا اکتسابی ایجاد شوند. خوشبختانه درمانهای مؤثری برای انواع سندرمهای ناشی از کمبود یا زیادی هورمون‌های هیپوفیزی وجود دارد. مع‌الوصف تشخیص این سندرمها غالباً مشکل است؛ این مسأله اهمیت شناسایی تظاهرات بالینی خفیف و انجام



سلول	کورتیکوتروپ	سوماتوتروپ	لاکتوتروپ	تیروتروپ	گنادوتروپ
فاکتور نسخه‌برداری اختصاصی بافت	T-pit	Pit I, Prop I	Pit I, Prop I	TEF, Pit I, Prop I	DAX-1, SF-1
زمان بروز جنینی	۶ هفتگی	۸ هفتگی	۱۲ هفتگی	۱۲ هفتگی	۱۲ هفتگی
هورمون	POMC	GH	PRL	TSH	LH, FSH
نوع پروتئین	پلی پپتید	پلی پپتید	پلی پپتید	گلیکوپروتئین با زیرواحدهای $\alpha$ و $\beta$	گلیکوپروتئین با زیرواحدهای $\alpha$ و $\beta$
تعداد اسیدهای آمینه (ACTH)	۲۶۶ (۱-۳۹)	۱۹۱	۱۹۹	۲۱۱	۲۱۰, ۲۰۴
عوامل محرک	gp-130, AVP, CRH سینوکینها	GHRH, گرلین	استروژن, VIP, TRH	TRH	GnRH, اکتیوینها, استروژن
عوامل مهارکننده	گلوکوکورتیکوئیدها	سومانواستاتین, IGF-I	دوبامین	T <sub>4</sub> , T <sub>3</sub> , دوبامین, سومانواستاتین, گلوکوکورتیکوئیدها	اینهسین, استروئیدهای جنسی
غده هدف	آدرنال	کبد, استخوان, سایر بافتها	سایر بستان, سایر بافتها	تیروئید	تخمدان, بیضه
اثرات تروفیک	تولید استروئیدها	تولید IGF-I, تحریک رشد, آنتاگونیسم انسولین	تولید شیر	سنتز و ترشح T <sub>4</sub>	تولید استروئیدهای جنسی, رشد فولیکول, بلوغ سلول‌های زایا
محدوده طبیعی	۴.۲۳pg/L, ACTH	< ۰.۵μg/L <sup>a</sup>	M < ۱۵μg/L F < ۲۰μg/L	۰.۱۵ mU/L	M, ۵.۲۰IU/L F (بایه), ۵.۲۰IU/L

a. میزان تجمعی ترشح هورمون طی ۲۴ ساعت.

اختصارات: M, مذکر; F, مونث; برای توضیح در مورد سایر اختصارات به متن مراجعه کنید.

## روش و نمو هیپوفیز

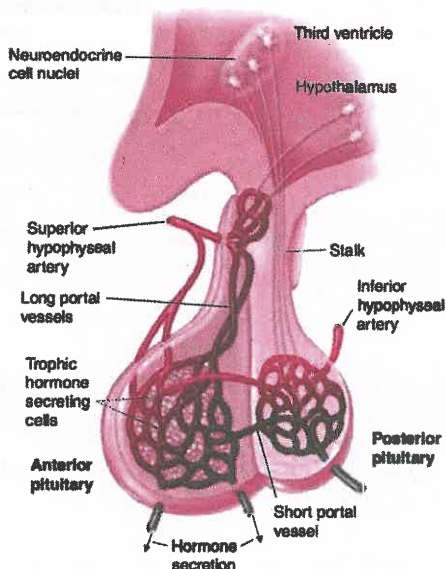
تمايز و تکامل سلول‌های هیپوفیز قدامی در مرحله رویانی با تفصیل قابل ملاحظه‌ای شناخته شده است. روند تکامل هیپوفیز از بن‌بست راتکه<sup>۱</sup> شامل همکاری پیچیده مابین فاکتورهای نسخه‌برداری اختصاصی رده‌ای<sup>۲</sup> که در سلول‌های ریشه‌ای چند قوه‌ای تولید می‌شوند، و نیز شیبه‌ای غلظتی فاکتورهای رشدی است که به‌صورت موضعی تولید می‌شوند (جدول ۴۰۱e-۱ را ببینید). فاکتور نسخه‌برداری Prop-1 باعث القای تکامل در سلول‌های رده اختصاصی Pit-1 و نیز گنادوتروپ‌ها می‌گردد. فاکتور نسخه‌برداری Pit-1 بروز اختصاصی سلولی GH, PRL, و TSH را در سلول‌های سوماتوتروپ، لاکتوتروپ، و تیروتروپ تعیین می‌نماید. بروز سطوح بالای گیرنده‌های استروژنی در سلول‌هایی که حاوی Pit-1 هستند موجب تولید بیشتر PRL می‌گردد، در حالی که

فاکتور رویانی تیروتروپ (TEF) موجب القای تولید TSH می‌گردد. Pit-1 به عناصر تنظیم‌کننده ژنی GH, PRL, و TSH، و همچنین به محلهای تشخیصی موجود بر روی مناطق پیش‌برنده ژن خود متصل شده و مکانیسمی را برای تداوم ثبات انتخابی فنوتیپ هیپوفیز فراهم می‌کند. تکامل سلول‌های گنادوتروپ همچنین به‌وسیله بروز اختصاصی سلولی گیرنده‌های هسته‌ای، فاکتور استروئیدساز (SF-1)، و DAX-1<sup>۳</sup> معین می‌گردد. تکامل سلول‌های کورتیکوتروپ که ژن پرواوپیوملانوکورتین (POMC) را بروز می‌دهند، نیازمند وجود فاکتور نسخه‌برداری T-Pit است.

1- Rathke's pouch

2- lineage - specific transcription factors

3- dosage - sensitive sex reversal adrenal hypoplasia critical on chromosome X, gene 1



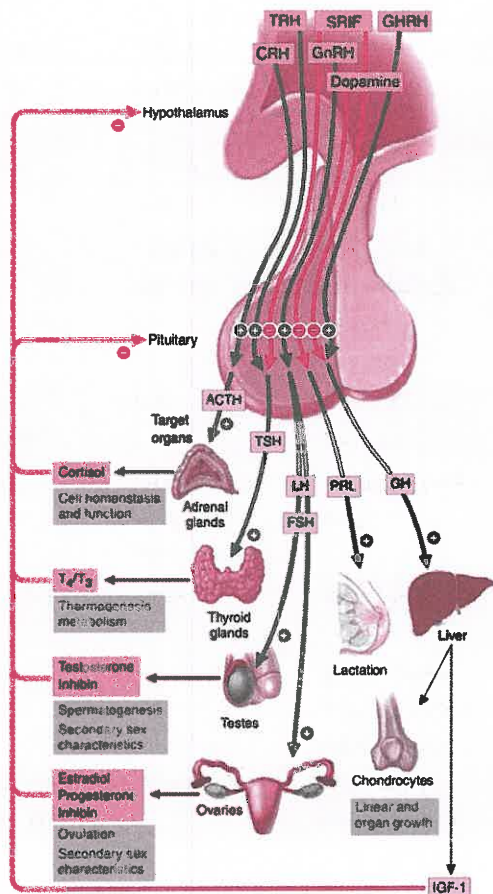
**شکل ۲-۴۰۱۰** دیاگرام عروق هیپوتالاموس هیپوفیز. هسته‌های هیپوتالاموسی هورمون‌هایی تولید می‌کنند که از عروق باب عبور کرده و به سلول‌های هیپوفیز قدامی می‌رسند تا ترشح هورمون‌های هیپوفیز را تنظیم نمایند. هورمون‌های هیپوفیز خلفی مستقیماً از زوائد عصبی مشتق می‌شوند.

### هورمون‌های هیپوفیز قدامی

هر یک از هورمون‌های هیپوفیز قدامی تحت کنترل منحصربه‌فردی هستند، و ترشح طبیعی و غیرطبیعی هر یک از آنها نیز موجب بروز خصوصیات بسیار ویژه‌ای می‌شوند.

### پرولاکتین

**سنتز** PRL از ۱۹۸ اسید آمینه تشکیل شده و وزن مولکولی آن ۲۱۵۰۰ kDa است. این هورمون تشابه اندکی با GH و لاکتوژن جفتی انسان (hPL) دارد که نشان‌دهنده دوپلیکاسیون و واگرایی یک ژن پیش‌ساز مشترک می‌باشد. PRL در سلول‌های لاکتوتروپ ساخته می‌شود که حدود ۲۰٪ سلول‌های هیپوفیز قدامی را تشکیل می‌دهند. سلول‌های لاکتوتروپ و سوماتوتروپ از یک سلول پیش‌ساز مشترک منشأ می‌گیرند که قادر است توموری را ایجاد نماید که هم PRL و هم GH را ترشح کند.



**شکل ۱-۴۰۱۰** دیاگرام محورهای هیپوفیزی. هورمون‌های هیپوتالاموسی، هورمون‌های تروفیک هیپوفیز قدامی را تنظیم کرده و آنها نیز به نوبه خود ترشح هورمون‌های غدد هدف را تنظیم می‌نمایند. فیدبک هورمون‌های محیطی نیز موجب تنظیم هورمون‌های هیپوفیزی و هیپوتالاموسی می‌شود. برای توضیح در مورد اختصارات به متن مراجعه کنید.

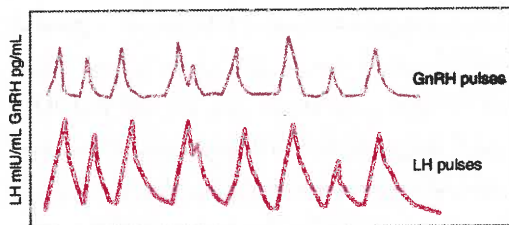
ناهنجاری‌های تکامل هیپوفیز که در اثر بروز موتاسیون در DAX-1, SF-1, Prop-1, Pit-1 و T-Pit بوجود می‌آیند، موجب بروز انواعی از کمبودهای هورمونی نادر، و انتخابی یا مرکب هیپوفیز می‌شوند.

TRH (pyro Glu-His-Pro-NH<sub>2</sub>) یک تری پپتید هیپوتالاموسی است که طی ۱۵ تا ۳۰ دقیقه پس از تجویز وریدی باعث آزاد شدن پرولاکتین می شود. ارتباط فیزیولوژیک میان TRH و تنظیم PRL آشکار نشده است، چون به نظر می رسد که TRH عمدتاً در تنظیم TSH نقش داشته باشد (فصل ۴۰۵). پپتید وازواکتیو روده‌ای (VIP) نیز موجب القای ترشح PRL می شود، درحالی که گلوکوکورتیکوئیدها و هورمون تیروئید ترشح PRL را اندکی مهار می کنند.

سطح سرمی PRL پس از ورزش، صرف غذا، مقاربت جنسی، اعمال جراحی کوچک، بیهوشی عمومی، آسیب قفسه سینه، انفارکتوس حاد میوکارد، و سایر اشکال استرس حاد بصورت گذرا افزایش پیدا می کند. همچنین سطح پرولاکتین در طی حاملگی به شکل قابل ملاحظه‌ای (تقریباً ده برابر) افزایش یافته و طی ۲ هفته پس از زایمان به سرعت کاهش پیدا می کند. در صورتی که شیردهی از پستان شروع شود، سطح پایه PRL همچنان بالا باقی می ماند؛ مکیدن نوک پستان موجب تحریک افزایش رفلکسی سطح PRL می شود که حدود ۳۰ تا ۴۵ دقیقه طول می کشد. مکیدن پستان مسیره‌ای آوران عصبی را در هیپوتالاموس فعال می کند که موجب القای ترشح PRL می شوند. با گذشت زمان پاسخ به مکیدن پستان کاهش یافته و سطح PRL در بین وعده‌های شیردهی به میزان طبیعی برمی گردد.

**عملکرد** گیرنده PRL یکی از اعضای خانواده گیرنده‌های سیتوکینی نوع I است که همچنین شامل گیرنده‌های GH و انتروکین (IL) 6 نیز می شوند. اتصال به لیگاند منجر به دیمریزه شدن گیرنده و انتقال پیام داخل سلولی به واسطه کیناز (JAK) Janus می شود که جایجایی اجزای خانواده انتقال پیام و فعال کننده‌های نسخه‌برداری (STAT) را تحریک می کند و سبب فعال شدن ژن هدف می گردد. در پستان، اپی تلیوم لبولی آلوئولی در پاسخ به این عوامل پرولیفراسیون پیدا می کند: PRL، لاکتوژنهای جفتی، استروژن، پروژسترون، و عوامل رشد پاراکرین موضعی، نظیر IGF-I.

اثرات PRL عبارتند از القا و حفظ تولید شیر، کاهش عملکرد تناسلی، و مهار تمایلات جنسی. هدف از این



**شکل ۳-۴۰۱** پالس‌های هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH) هیپوتالاموس سبب ترشح ضربانی هورمون محرک جسم زرد (LH) می شوند.

هیپرپلازی قابل توجه سلول‌های لاکتوتروپ در طی حاملگی و چند ماه ابتدایی شیردهی رخ می دهد. این تغییرات عملکردی موقتی در سلول‌های لاکتوتروپ تحت تأثیر استروژن صورت می گیرند.

**ترشح** سطح سرمی PRL در افراد بالغ طبیعی در حدود ۲۵-۱۰  $\mu\text{g/L}$  در زنان و ۲۰-۱۰  $\mu\text{g/L}$  در مردان است. ترشح PRL به صورت ضربانی انجام می شود و بیشترین میزان ترشح آن در طی مرحله حرکات سریع چشم در خواب است. بین ساعات ۴ و ۶ صبح سطح سرمی PRL به حداکثر خود می رسد (تا ۳۰  $\mu\text{g/L}$ ). نیمه عمر PRL در گردش خون در حدود ۵۰ دقیقه است.

در میان هورمون‌های هیپوفیز، PRL از این جهت منحصر به فرد است که مکانیسم کنترل مرکزی اصلی آن به صورت مهاری است، به این ترتیب که ترشح PRL به واسطه اثر دوپامین مهار می شود. مصداق این مسیر تنظیمی، افزایش ترشح خودبخودی PRL است که پس از قطع ساقه هیپوفیز و اغلب به علت اثر فشاری ضایعات توده‌ای قاعده جمجه رخ می دهد. در غده هیپوفیز گیرنده‌های دوپامینی نوع ۲ ( $D_2$ ) واسطه مهار سنتز و ترشح PRL می باشند. مختل کردن هدفمند گیرنده‌های  $D_2$  در موشها (انهدام ژنی) موجب بروز هیپرپرولاکتینمی و پرولیفراسیون سلول‌های لاکتوتروپ می شود. همانطور که در ادامه تشریح شده است، آگونیستهای دوپامین نقش بسیار مهمی در کنترل و درمان اختلالات هیپرپرولاکتینمیک بازی می کنند.

عملکردها این است که تولید شیر مادر تداوم یافته و به واسطه حاملگی مختل نگردد. PRL عملکرد تولید مثلی را در سطوح مختلف مهار می‌کند، از جمله مهار ترشح GnRH از هیپوتالاموس و گنادوتروپینهای هیپوفیز و همچنین اختلال در سنتز استروئیدهای گنادی در هر دو جنس مذکر و مؤنث. در تخمدان، PRL مسیر فولیکولوزن (ساخت فولیکول) را مسدود کرده و فعالیت آروماتاز را در سلول‌های گرانولوزا مهار می‌نماید، که این حالت منجر به هیپواستروژنیسم و عدم تخمک‌گذاری می‌گردد. PRL همچنین یک اثر لوتوتلیک نیز دارد که موجب کوتاه شدن یا نارسایی فاز لوتال در چرخه قاعدگی می‌شود. در افراد مذکر، کاهش ترشح LH سبب پایین آمدن سطح تستوسترون و کاهش تولید اسپرم‌ها می‌شود. این تغییرات هورمونی در بیماران مبتلا به هیپرپرولاکتینمی باعث کم شدن تمایل جنسی و کاهش باروری می‌گردند.

### هورمون رشد

**سنتز** هورمون رشد (GH) فراوان‌ترین هورمون هیپوفیز قدامی است. سلول‌های سوماتوتروپ ترشح‌کننده GH حدود ۵۰٪ کل سلول‌های هیپوفیز قدامی را تشکیل می‌دهند. با استفاده از تکنیکهای رنگ‌آمیزی ایمنی دوگانه می‌توان سلول‌های ماموسوماتوتروپ را شناسایی کرد که هم GH و هم PRL را ترشح می‌نمایند. تکامل سلول‌های سوماتوتروپ و نسخه‌برداری از GH به‌وسیله بروز فاکتور نسخه‌برداری هسته‌ای اختصاصی سلولی Pit-1 مشخص می‌شود. پنج ژن مجزا مسئول کدگذاری GH و پروتئین‌های وابسته به آن می‌باشند. ژن GH هیپوفیزی (*hGH-N*) دو محصول مجزا با پیرایش متفاوت تولید می‌کند که یکی از آنها هورمون GH با وزن مولکولی ۲۲-kDa (شامل ۱۹۱ اسید آمینه) و دیگری یک مولکول GH با وزن ۲۰-kDa است که فراوانی آن کمتر می‌باشد ولی فعالیت بیولوژیک مشابهی با هورمون GH دارد. سلول‌های سن‌سیتوئوتروفوبلاستی جفت نیز گونه‌ای از ژن GH را بروز می‌دهند (*hGH-V*)؛ هورمون مربوط به این ژن سوماتوتروپین کوریونی انسان (HCS) است که به‌وسیله اجزاء جداگانه‌ای از این دسته ژن تولید می‌شود.

**ترشح** ترشح GH به‌وسیله فاکتورهای پیچیده هیپوتالاموسی و محیطی کنترل می‌شود. هورمون آزادکننده GH (*GHRH*) یک پپتید هیپوتالاموسی حاوی ۴۴ اسید آمینه است که سنتز و ترشح GH را تحریک می‌کند. گرلین<sup>۱</sup>، یک پپتید اوکتانویله مشتق از معده، و همچنین آگونیستهای صنایع GHS-R سبب تحریک GHRH و نیز تحریک مستقیم ترشح GH می‌شوند. سوماتواستاتین<sup>۲</sup> (*SRIF*) (فاکتور مهارکننده ترشح سوماتوتروپین) در ناحیه پراپتیک داخلی هیپوتالاموس ساخته شده و ترشح GH را مهار می‌کند. GHRH به‌صورت ضربانهای مجزایی ترشح شده و موجب ایجاد پالسهای ترشحاتی GH می‌شود، درحالی‌که SRIF ترشح پایه GH را تنظیم می‌نماید. SRIF همچنین در بسیاری از بافت‌های خارج هیپوتالاموس نیز تولید می‌شود، از جمله در CNS، دستگاه گوارش، و پانکراس، که در محل اخیر به‌صورت عامل مهارکننده ترشح هورمون از جزایر پانکراس عمل می‌کند. *IGF-I* هورمون هدف محیطی GH است و به‌صورت فیدبکی باعث مهار GH می‌شود؛ استروژن سبب القای ترشح GH و در مقابل، افزایش مزمن گلوکوکورتیکوئیدها باعث مهار ترشح این هورمون می‌گردد. گیرنده‌های سطحی بر سطح سلول‌های سوماتوتروپ، سنتز و ترشح GH را تنظیم می‌نمایند. گیرنده GHRH یک نوع GPCR (گیرنده جفت شده با پروتئین G) است که پیام‌های خود را از طریق مسیر داخل سلولی AMP حلقوی انتقال می‌دهد. فعال شدن این گیرنده موجب تحریک تزايد سلول‌های سوماتوتروپ و نیز تولید هورمون GH توسط آنها می‌شود. موتاسیونهای غیرفعال‌کننده گیرنده GHRH موجب بروز کوتولگی‌های شدیدی می‌گردند. یک گیرنده سطحی مجزای دیگر برای گرلین (عامل محرک ترشح GH که از معده مشتق می‌شود) در هیپوتالاموس و هیپوفیز بروز می‌یابد. سوماتواستاتین به پنج زیرگروه مجزای گیرنده‌ها (*SSTR1* تا *SSTR5*) متصل می‌شود. انواع *SSTR2* و *SSTR5* عمدتاً باعث مهار ترشح GH (و TSH) می‌شوند. ترشح GH به‌صورت ضربانی انجام می‌شود، و هنگام شب سطح آن به بالاترین حد خود می‌رسد که عموماً با شروع خواب ارتباط دارد. میزان ترشح GH با افزایش سن به

1- Ghrelin

2- somatotropin - release inhibiting factor



پروتئین گیرنده محیطی GH که ۷۰-kDa وزن دارد، تشابهات ساختمانی با ابرخانواده سیتوکین/هماتوپتیک نشان می‌دهد. بخشی از قلمرو خارج سلولی این گیرنده یک پروتئین محلول متصل‌شونده به GH (GHBP) تشکیل می‌دهد که با GH موجود در گردش خون تعامل نشان می‌دهد. کبد و غضروف، حاوی بیشترین تعداد گیرنده‌های GH هستند. اتصال GH به گیرنده‌هایی که از قبل دیمریزه شده‌اند، سبب چرخش به داخل<sup>۱</sup> آنها و متعاقباً انتقال پیام از طریق مسیر JAK/STAT می‌گردد. پروتئین‌های فعال شده STAT به هسته تغییر مکان داده و در آنجا بروز ژن‌های هدف تنظیم شده به واسطه GH را تعدیل می‌کنند. آنالوگ‌های GH که به گیرنده آن متصل می‌شوند ولی قادر به انتقال پیام به واسطه گیرنده نیستند، آنتاگونیست‌های قوی عملکرد GH به شمار می‌روند؛ یک آنتاگونیست گیرنده GH (pegvisomant) برای درمان آکرومگالی مورد تأیید قرار گرفته است.

GH باعث القای سنتز پروتئین و احتباس نیتروژن و همچنین اختلال تحمل گلوکز از طریق ضدیت با اثر انسولین می‌شود. GH همچنین سبب تحریک لیپولیز می‌گردد، که این امر منجر به افزایش اسیدهای چرب در گردش خون، کاهش توده چربی امینوم، و افزایش توده بدون چربی بدن می‌شود. GH موجب پیشبرد احتباس سدیم، پتاسیم، و آب و افزایش سطح سرمی فسفات غیرآلی می‌شود. رشد خطی استخوان در نتیجه فعالیت‌های پیچیده هورمون‌ها و فاکتورهای رشد مختلف، از جمله IGF-I رخ می‌دهد. GH تمایز سلول‌های پره کندروسیت اپی‌فیزی را تحریک می‌نماید. این سلول‌های پیش‌ساز به‌صورت موضعی IGF-I تولید می‌کنند؛ همچنین تکثیر آنها نیز به فاکتور رشد پاسخ می‌دهد.

**فاکتورهای رشد شبه‌انسولینی** با اینکه GH اثرات مستقیمی نیز بر بافتهای هدف اعمال می‌کند، ولی بسیاری از اثرات فیزیولوژیک آن به‌صورت غیرمستقیم و از طریق IGF-I صورت می‌گیرند که یک فاکتور قوی رشد و تمایز است. منبع عمده IGF-I موجود در گردش خون، کبد است. IGF-I در بافتهای محیطی، اثرات پاراکرین موضعی اعمال

شکل قابل ملاحظه‌ای کاهش پیدا می‌کند، به نحوی که میزان تولید هورمون در میانسالی حدود ۱۵٪ میزان تولید آن در دوران بلوغ است. این تغییرات، با کاهش وابسته به سن توده خالص عضلانی بدن، به صورت موازی رخ می‌دهند. ترشح GH همچنین در افراد چاق نیز کاهش می‌یابد، ولی ممکن است سطح IGF-I سرکوب نشود؛ این مسأله نشان می‌دهد که نقطه تنظیم کنترل فیدبکی در این افراد تغییر کرده است. افزایش سطح GH در طی یک ساعت از شروع خواب عمیق، و همچنین پس از ورزش، استرس فیزیکی، تروما، و سپسیس رخ می‌دهد. مجموع ترشح ۲۴ ساعته GH در زنان بیشتر است و همچنین با درمان جایگزینی استروژن نیز تشدید می‌شود که احتمالاً نشان‌دهنده افزایش مقاومت محیطی به GH است. با استفاده از روشهای استاندارد اندازه‌گیری مقدار GH در قریب به ۵۰٪ نمونه‌های تصادفی افراد سالم در طی روز غیرقابل تشخیص است و همچنین در اکثر افراد چاق و افراد مسن در این حالت غیرقابل اندازه‌گیری می‌باشد. بنابراین با اندازه‌گیری نمونه واحد تصادفی GH نمی‌توان بیماران بالغ مبتلا به کمبود GH را از افراد طبیعی افتراق داد.

ترشح GH عمیقاً تحت تأثیر عوامل تغذیه‌ای قرار دارد. با استفاده از روشهای جدید اندازه‌گیری GH بر اساس لومینسانس شیمیایی فوق حساس، می‌توان با حساسیت  $0.02 \mu\text{g/L}$  نشان داد که مصرف گلوکز تولید GH را مهار کرده و سطح آن را در زنان به کمتر از  $0.7 \mu\text{g/L}$  و در مردان به کمتر از  $0.7 \mu\text{g/L}$  می‌رساند. سوءتغذیه مزمن یا گرسنگی طولانی‌مدت باعث افزایش تناوب ضربانات و حداکثر ترشح GH می‌گردد. ترشح GH به‌وسیله تجویز وریدی L آرژنین، دوپامین و آپومورفین (که یک آگونیست گیرنده دوپامینی است)، و نیز به واسطه مسیره‌های آلفا آدرنرژیک تحریک می‌شود. بلوک بتا آدرنرژیک سبب افزایش GH پایه و تشدید ترشح GH به واسطه GHRH و انسولین می‌شود.

**عملکرد** الگوی ترشح GH می‌تواند بر پاسخ‌های بافتی مؤثر باشد. ترشح GH در مردان، در مقایسه با زنان که ترشح GH در آنها نسبتاً مداوم است حالت ضربانی بیشتری دارد؛ این مسأله می‌تواند عامل بیولوژیک مهمی در تعیین الگوهای رشد خطی و القای آنزیم‌های کبدی باشد.



بازگردد استخوانی را نیز تحریک می‌کند. تجویز IGF-I تنها برای بیماران مبتلا به سندرم‌های مقاومت به GH مورد تأیید قرار گرفته است.

عوارض جانبی IGF-I بستگی به دوز آن دارند. مصرف دوز زیاد آن می‌تواند باعث هیپوگلیسمی و هیپوتانسیون، احتباس مایع، درد مفصل تمپوروماندیبولر، و افزایش فشار داخل جمجمه‌ای شود که همگی این اثرات قابل برگشت هستند. نکرور آواسکولر سرفمور نیز گزارش شده است. تجویز دوزهای بالا و طولانی مدت IGF-I احتمالاً سبب بروز ویژگیهای آکرومگالی می‌شود.

### هورمون آدرنوکورتیکوتروپ (فصل ۴۰۶ را نیز ملاحظه نمایید)

**سنتز** سلول‌های کورتیکوتروپ ترشح‌کننده ACTH حدود ۲۰٪ سلول‌های هیپوفیز را تشکیل می‌دهند. ACTH (که شامل ۳۹ اسید آمینه است) از پروتئین پیش‌ساز POMC (شامل ۲۶۶ اسید آمینه) مشتق می‌شود که همچنین چند پپتید دیگر را نیز تولید می‌نماید، از جمله بتا لیپوتروپین، بتا اندورفین، مت انکفالین، هورمون تحریک‌کننده ملانوسیت آلفا ( $\alpha$ -MSH)، و پروتئین شبه کورتیکوتروپین لوب بینایی (CLIP). ژن POMC به شکل قدرتمندی به‌وسیله گلوکوکورتیکوئیدها مهار شده و به‌وسیله CRH، آرژی‌نین وازوپرسین (AVP)، و سیتوکینهای پیش التهابی نظیر IL-6 و فاکتور مهارکننده لوکمی تحریک می‌گردد.

CRH یک پپتید هیپوتالاموسی شامل ۴۱ اسید آمینه است که در هسته پاراونتریکولر و همچنین مراکز مغزی بالاتر ساخته شده و محرک اصلی سنتز و ترشح ACTH می‌باشد. گیرنده CRH یک پروتئین GPCR است که در سلول‌های کورتیکوتروپ تولید می‌شود و نسخه‌برداری از POMC را القا می‌کند.

**ترشح** ترشح ACTH به‌صورت ضربانی بوده و چرخه شبانه‌روزی مشخصی دارد که در ساعت ۶ بامداد به حداکثر خود رسیده و در حدود نیمه شب به حداقل می‌رسد. ترشح گلوکوکورتیکوئیدهای آدرنال نیز که به‌وسیله ACTH کنترل می‌شود، از الگوی شبانه‌روزی مشابهی پیروی می‌نماید.

می‌کند که ظاهراً هم مستقل و هم وابسته به GH هستند. بنابراین تجویز GH سبب افزایش سطح IGF-I موجود در گردش خون و همچنین تحریک تولید IGF-I در بافت‌های مختلف می‌گردد.

IGF-I و IGF-II هر دو به پروتئین‌های سرمی که تمایل زیادی برای اتصال به IGF دارند (IGFBPs)، متصل می‌شوند؛ این پروتئین‌ها فعالیت زیستی IGF را کنترل می‌نمایند. سطح IGFBP3 بستگی به میزان GH دارد و به‌عنوان پروتئین ناقل اصلی IGF-I در گردش خون عمل می‌کند. کمبود GH و سوءتغذیه معمولاً با کاهش سطوح IGFBP3 همراه هستند. IGFBP1 و IGFBP2 فعالیت موضعی بافتی IGF را تنظیم می‌کنند، ولی در گردش خون به مقادیر قابل توجهی از IGF-I متصل نمی‌شوند.

غلظت IGF-I سرم عمیقاً تحت تأثیر فاکتورهای فیزیولوژیک مختلف است. سطح این عامل در طی بلوغ افزایش یافته و در ۱۶ سالگی به حداکثر خود می‌رسد، و متعاقباً با افزایش سن بیش از ۸۰٪ کاهش می‌یابد. غلظت IGF-I در زنان بیشتر از مردان است. از آنجا که GH مهم‌ترین عامل تعیین‌کننده سنتز IGF-I به‌وسیله کبد است، بنابراین ناهنجاری‌های سنتز یا عملکرد GH (مثل نارسایی هیپوفیز، نقائص گیرنده GHRH، نقائص گیرنده GH یا مهار دارویی گیرنده GH) سطح IGF-I را کاهش می‌دهند. شرایط هیپوکالریک موجب افزایش مقاومت به GH می‌شوند؛ بنابراین سطح IGF-I در کاشکسی، سوءتغذیه، و سپسیس نزول می‌کند. در آکرومگالی، سطوح IGF-I همواره بالا بوده و حاکی از وجود یک ارتباط لگاریتمی خطی با غلظت GH می‌باشند.

**فیزیولوژی IGF-I** IGF-I تزریقی ( $100\mu\text{g/kg}$ ) موجب القای هیپوگلیسمی می‌شود. دوزهای کم IGF-I حساسیت به انسولین را در بیماران مبتلا به مقاومت شدید انسولینی و دیابت افزایش می‌دهد. در بیماران کاشکتیک، انفوزیون IGF-I ( $12\mu\text{g/Kg}$  در ساعت) موجب تشدید احتباس نیتروژن و پایین آمدن سطوح کلسترول می‌شود. تزریقات زیرجلدی و طولی‌المدت IGF-I اثرات آنابولیک به همراه تشدید سنتز پروتئین اعمال می‌کنند. با اینکه IGF-I سبب افزایش نشانگرهای تشکیل استخوان می‌گردد، ولی

تحریک آبشار آنزیمی استروئیدوزنیک، سنتز استروئیدها را تحریک می‌نماید (فصل ۴۰۶).

### گنادوتروپینها: LH و FSH

**سنتز و ترشح** سلول‌های گنادوتروپ حدود ۱۰٪ از سلول‌های هیپوفیز قدامی را تشکیل داده و دو نوع گنادوتروپین ترشح می‌کنند LH و FSH. همانند TSH و  $\alpha$ CG LH و FSH نیز هورمون‌های گلیکوپروتئینی هستند که از زیرواحدهای  $\alpha$  و  $\beta$  تشکیل شده‌اند. زیرواحد  $\alpha$  در این هورمون‌های گلیکوپروتئینی مشترک است؛ خاصیت اختصاصی این هورمون‌ها به‌وسیله زیرواحد  $\beta$  مشخص می‌شود که به‌وسیله ژنهای مجزایی تولید می‌گردد.

سنتز و ترشح گنادوتروپینها به‌صورت دینامیک تنظیم می‌شود. این امر به‌ویژه در افراد مؤنث صدق می‌کند که تغییرات سریع سطح استروئیدهای گنادی در تمام طول چرخه قاعدگی آنها مشاهده می‌گردد. GnRH یک پپتید ۱۰ اسید آمینه‌ای هیپوتالاموسی است که سنتز و ترشح LH و FSH را تنظیم می‌نماید. کیسپیتین مغزی، محصول ژن *KISS1* است و آزاد شدن GnRH از هیپوتالاموس را تنظیم می‌کند. GnRH به‌صورت پالسهای مجزایی هر ۶۰ تا ۱۲۰ دقیقه ترشح شده و به نوبه خود باعث ترشح ضربانی LH و FSH می‌شود (شکل ۳-۴۰۱۵). شکل ضربانی ترشح GnRH برای ایجاد اثرات آن ضروری است؛ این ضربانات پاسخدهی سلول‌های گنادوتروپ را تحریک می‌کنند، درحالی‌که تماس مداوم با GnRH سبب عدم حساسیت این سلول‌ها می‌شود. این پدیده اساس تجویز آگونیستهای طول‌الاثر GnRH برای مهار سطح گنادوتروپینها در کودکان مبتلا به بلوغ زودرس و مردان مبتلا به کانسر پروستات است (فصل ۱۱۵). همچنین در بعضی از روشهای القای تخم‌گذاری از این آگونیستهای GnRH برای کاهش گنادوتروپینهای اندوزن استفاده می‌شود (فصل ۴۱۲).

استروژن‌ها در سطح هیپوتالاموس و هیپوفیز عمل کرده و ترشح گنادوتروپینها را کنترل می‌نمایند. تماس طولانی‌مدت با استروژن‌ها دارای یک اثر مهاری است، درحالی‌که بالا رفتن سطح استروژن‌ها، چنانکه در زمان قبل از تخم‌گذاری رخ می‌دهد، یک اثر فیدبکی مثبت ایجاد کرده و تناوب و شدت ضربانات ترشحي گنادوتروپینها را افزایش

تغییرات شبانه‌روزی ترشح ACTH به‌وسیله تغییر در دامنه هر پالس ترشحي تعیین می‌شوند، و تغییر در تعداد پالس‌های ترشحي تأثیری در این امر ندارد. علاوه بر این چرخه اندوزن، سطح ACTH در اثر استرس فیزیکی و روانی، ورزش، ناخوشیهای حاد، و هیپوگلیسمی ناشی از انسولین افزایش پیدا می‌کند.

کاهش فعالیت محور هیپوتالاموس - هیپوفیز آدرنال (HPA) به‌وسیله گلوکوکورتیکوئیدها، در نتیجه مهار CRH هیپوتالاموسی و نیز کاهش مستقیم میزان بروز ژن هیپوفیزی POMC و ترشح ACTH رخ می‌دهد. در مقابل، فقدان مهار فیدبکی کورتیزول، همچنان که در نارسایی اولیه آدرنال دیده می‌شود، باعث افزایش بسیار زیاد در سطح ACTH می‌گردد.

آسیبهای حاد التهابی یا سبتیک باعث فعال شدن محور HPA از طریق اثرات منسجم و هماهنگ سیتوکینه‌های پیش التهابی، توکسینهای باکتریال، و پیامهای عصبی می‌شوند. همپوشانی مسیر زنجیره‌ای سیتوکینه‌های القاء‌شده به‌وسیله ACTH (TNF- $\alpha$ ، IL-1، IL-2، و IL-6؛ و فاکتور مهارکننده لوکمی) باعث فعال شدن ترشح AVP و CRH از هیپوتالاموس، بروز ژن POMC در هیپوفیز، و شبکه‌های سیتوکینی موضعی پاراکرین در هیپوفیز می‌گردد. افزایش سطح کورتیزول که در نتیجه این حالت رخ می‌دهد، پاسخ التهابی را فرونشاند و باعث حفاظت از میزان می‌شود. به همین طریق، مقاومت گیرنده‌های مرکزی گلوکوکورتیکوئیدی به واسطه اثر سیتوکینه‌ها، مهار HPA به‌وسیله گلوکوکورتیکوئیدها را مختل می‌نماید. بنابراین پاسخ نورواندوکراین به استرس‌ها نشان‌دهنده نتیجه نهایی هماهنگی زیاد بین پیام‌های سیتوکینی و هورمون‌های هیپوتالاموسی، درون هیپوفیزی و هورمون‌های محیطی است که موجب تنظیم ترشح کورتیزول می‌شوند.

**عملکرد** عملکرد اصلی محور HPA، حفظ هومئوستاز متابولیک بدن و اعمال اثر واسطه‌ای در پاسخ نورواندوکراین به استرس‌ها می‌باشد. ACTH از طریق تداوم تزاید و عملکرد سلول‌های آدرنال، موجب سنتز استروئیدهای قشر فوق کلیه می‌گردد. گیرنده ACTH که گیرنده ملانوکورتین 2 نامیده شده است، یک پروتئین GPCR است که از طریق

هنگامی که مهار فیدبک منفی ناشی از هورمون‌های تیروئیدی برداشته می‌شود، رشد سلول‌های تیروتروپ و ترشح TSH تحریک می‌گردند. بنابراین آسیب‌های تیروئید، از قبیل تیروئیدکتومی جراحی، هیپوتیروئیدی ناشی از اشعه، تیروئیدیت مزمن، یا تماس طولانی‌مدت با مواد گواترزا، با افزایش TSH همراه هستند. هیپوتیروئیدی طولانی‌مدت درمان نشده می‌تواند موجب بالا رفتن سطح TSH و همچنین هیپرپلازی سلول‌های تیروتروپ و افزایش حجم هیپوفیز شود، که ممکن است در MRI مشهود باشد.

**عملکرد TSH** به صورت ضربانی ترشح می‌شود، اگرچه نوسانات آن در مقایسه با سایر هورمون‌های هیپوفیز خفیف‌تر است، چون دامنه این ضربانات کم بوده و نیمه عمر TSH نیز نسبتاً زیاد است. بنابراین یکبار اندازه‌گیری TSH برای ارزیابی مقدار آن در گردش خون کافی است. TSH به یک گیرنده GPCR بر روی سلول‌های فولیکولی تیروئید متصل شده و سنتز و ترشح هورمون‌های تیروئید را تحریک می‌نماید (فصل ۴۰۵).

می‌دهد. پروژسترون تناوب ضربانات ترشحي GnRH را کاهش می‌دهد، ولی پاسخ گنادوتروپین‌ها را به GnRH تشدید می‌نماید. اثر فیدبکی تستوسترون در مردان نیز در سطح هیپوتالاموس و هیپوفیز رخ می‌دهد و تا حدودی ناشی از تبدیل آن به استروژن‌ها می‌باشد.

با اینکه GnRH عمده‌ترین عامل تنظیم‌کننده ترشح LH و FSH است، ولی سنتز FSH همچنین تحت کنترل جداگانه پپتیدهای گنادی اینهیبین و اکتیوین است که از اعضای خانواده فاکتور رشد تغییر شکل دهنده بتا ( $TGF-\beta$ ) می‌باشند. اینهیبین به صورت انتخابی FSH را مهار می‌کند، درحالی‌که اکتیوین سنتز FSH را تحریک می‌نماید (فصل ۴۱۲).

**عملکرد هورمون‌های گنادوتروپینی** به گیرنده‌های GPCRs مربوط به خود در تخمدان و بیضه متصل شده و باعث تحریک تکامل و بلوغ سلول‌های زایا و بیوستنز هورمون‌های استروئیدی می‌گردند. در زنان، FSH تکامل فولیکول‌های تخمدان را تنظیم کرده و موجب تحریک تولید استروژن در تخمدان می‌شود. LH نیز واسطه عمل تخمک‌گذاری بوده و باعث حفظ جسم زرد می‌شود. در مردان، LH سبب القای سنتز و ترشح تستوسترون از سلول‌های لیدیگ شده و FSH تکامل لوله‌های سمی‌نیفر را تحریک کرده و اسپرماتوژنز را تنظیم می‌نماید.

## کم‌کاری هیپوفیز

۴۰۲

Shlomo Melmed, J. Larry Jameson

کاهش تولید هورمون‌های هیپوفیز قدامی منجر به بروز علائم کم‌کاری هیپوفیز می‌شود. اختلال در تولید یک یا چند هورمون تروفیک هیپوفیز قدامی ممکن است ناشی از اختلالات ارثی باشد؛ اما این اختلال در بالغین اکثراً اکتسابی بوده و ناشی از اثر فشاری تومورها یا پیامد وارد آمدن آسیب موضعی عروقی، تروماتیک یا التهابی به هیپوفیز یا هیپوتالاموس است. این روندها همچنین ممکن است سنتز یا ترشح هورمون‌های هیپوتالاموس را مختل کرده و موجب نارسایی هیپوفیزی شوند (جدول ۴۰۲-۱).

### هورمون محرک تیروئید

**سنتز و ترشح** سلول‌های تیروتروپ ترشح‌کننده TSH ۵٪ جمعیت سلول‌های هیپوفیز قدامی را شامل می‌شوند. TSH از نظر ساختمانی مشابه LH و FSH است. زیر واحد آلفای TSH با این هورمون‌ها مشترک است ولی زیر واحد  $\beta$  آن اختصاصی است. TRH یک تری‌پپتید هیپوتالاموسی است (پروگلوتامیل هسیتیدیل پرولین آمید) که از طریق گیرنده GPCR موجب تحریک سنتز و ترشح TSH می‌شود؛ همچنین سلول‌های لاکتوتروپ را تحریک کرده و منجر به ترشح PRL می‌گردد. ترشح TSH به وسیله TRH تحریک می‌گردد، درحالی‌که هورمون‌های تیروئیدی، دوپامین، سوماتواستاتین، و گلوکوکورتیکوئیدها از طریق القای بیش از حد TRH باعث سرکوب TSH می‌شوند.

## علل تکاملی و ژنتیکی کم‌کاری هیپوفیز

**دیس پلازی هیپوفیز** دیس پلازی هیپوفیز ممکن است سبب تکامل آپلاستیک، هیپوپلاستیک، یا اکتویک غده هیپوفیز شود. از آنجا که تکامل هیپوفیز نیازمند مهاجرت سلول‌های خط میانی از بن‌بست حلقی بینی راتکه می‌باشد، اختلالات خط میانی مجموعه‌ای - صورتی ممکن است با دیس پلازی هیپوفیز همراه باشند. نارسایی اکتسابی هیپوفیز در نوزادان همچنین ممکن است در نتیجه ترومای هنگام تولد، از جمله خونریزی مجموعه‌ای، آسفیکسی، و زایمان بریج بوجود آید.

دیس پلازی سیتوپاتیک<sup>۱</sup> اختلال عملکرد هیپوتالاموس و کم‌کاری هیپوفیز ممکن است در نتیجه دیس‌ژنزی سپتوم پلوسیدوم یا کورپوس کالوزوم ایجاد شود. کودکان مبتلا به این اختلال دارای موتاسیون‌هایی در ژن *HESX1* هستند که در تکامل اولیه قسمت وتریال پروزنسفال نقش دارد. این کودکان دچار ترکیبات مختلفی از کام شکاف‌دار، سین داکتیلی، ناهنجاری‌های گوش، هیپرتلوریسم، آتروپی اپتیک، میکروپنیس، و آنوسمی می‌شوند. اختلال عملکرد هیپوفیز منجر به دیابت بی‌مزه، کمبود GH و کوتاهی قد، و گاهی کمبود TSH می‌گردد.

**موتاسیون‌های فاکتور اختصاصی بافت** چند فاکتور نسخه‌برداری اختصاصی سلول هیپوفیزی، نظیر Pit-1 و Prop-1، برای تعیین نحوه تکامل و عملکرد رده‌های سلولی اختصاصی هیپوفیز قدیمی اهمیت دارند. موتاسیون‌های اتوزومی غالب یا مغلوب Pit-1 موجب بروز کمبودهای مرکب GH، PRL، و TSH می‌شوند. این بیماران با نارسایی رشد و درجات متفاوتی از هیپوتیروئیدی تظاهر می‌کنند. هیپوفیز ممکن است در تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI) به‌صورت هیپوپلاستیک دیده شود.

Prop-1 در مراحل اولیه تکامل هیپوفیز بیان شده و ظاهراً برای عملکرد Pit-1 ضروری است. موتاسیون‌های فامیلی و تک‌گیر *PROPI* موجب کمبود مرکب GH، PRL، TSH، و گنادوتروپین می‌شوند. بیش از ۸۰٪ این بیماران دچار عقب‌افتادگی رشد بوده و در دوران بزرگسالی، تمامی

جدول ۱-۴۰۲ اتیولوژی هیپوپیتوتارسیسم<sup>a</sup>

تکاملی / ساختمانی
نقص فاکتور نسخه‌برداری
دیس پلازی / اپلازی هیپوفیز
توده مادرزادی CNS، انسفالوسل
زین خالی (empty sella) اولیه
اختلالات مادرزادی هیپوتالاموس (دیس پلازی سیتوپاتیک، سندرم پراندرولی، سندرم لورنس مون بیدل، سندرم کالمن)
تروماتیک
رژکسیون جراحی
آسیب ناشی از یرنوبانی
آسیب سر
نئوپلاستیک
آدنوم هیپوفیز
توده‌های پاراسلار (زرمنوم، اپاندیموم، گلیوم)
کیست راتکه
کرانیوفارنژیوم
گانگلیوسیتوم، هامارتوم هیپوتالاموسی
متاستازهای هیپوفیز (بستان، ریه، کارسینوم کولون)
لنفوم و لوسمی
مننژیوم
ارتشاحی / التهابی
هیپوفیزیت لنفوسیتی
هموکروماتوز
سارکوئیدوز
هیسپوسیتوز X
هیپوفیزیت گرانولوماتوز
آنتی‌بادی‌های ضد فاکتور رونویسی
عروقی
آیوبلدکسی هیپوفیز
وابسته به حاملگی (انفارکتوس همراه با دیابت؛ نکرورس از زایمان)
بیماری سلول داسی شکل
آرتریت
عفونتها
قارچی (هیستوپلاسموز)
انگلی (توکسوپلاسموز)
توبرکولوز
پنوموسیستیس کارینی

a. نارسایی هورمون‌های تروفیک همراه با فشار بر هیپوفیز یا تخریب آن معمولاً به

این ترتیب رخ می‌دهد:

GH < FSH < LH < TSH < ACTH. در دوران کودکی غالباً تأخیر رشد تظاهر اولیه این اختلال است، درحالی‌که در بالغین هیپوگنادیسم اولین نشانه آن

می‌باشد.



موارد اسپورادیک کمبود ایزوله گنادوتروپین، تشخیص غالباً بر اساس رد سایر علل اختلال عملکرد هیپوتالاموس هیپوفیز انجام می‌شود. تجویز مکرر GnRH پاسخ گنادوتروپینی هیپوفیز را به حالت طبیعی برمی‌گرداند و نشان‌دهنده وجود نقص در هیپوتالاموس می‌باشد.

درمان طولانی‌مدت بیماران مذکر با گنادوتروپین جفتی انسانی (hCG) یا تستوسترون، سبب ایجاد تکامل بلوغی و صفات ثانویه جنسی می‌گردد؛ بیماران مؤنث را می‌توان با دوره‌های استروژن و پروژستین درمان نمود. باروری را نیز می‌توان با تجویز گنادوتروپین‌ها و یا تجویز GnRH به‌صورت ضربه‌ای و زیرجلدی با استفاده از یک پمپ انفوزیونی قابل حمل برقرار نمود.

سندرم باردت بیدل<sup>۲</sup> این اختلال نادر و ناهمگون ژنتیکی، با عقب افتادگی ذهنی، ناهنجاری‌های کلیوی، چاقی، و هگزاداکتیلی، برای داکتیلی، یا سین‌داکتیلی مشخص می‌شود. دیابت بیمزه مرکزی نیز ممکن است همراه این سندرم باشد یا نباشد. کمبود GnRH در ۷۵٪ مردان و نیمی از زنان مبتلا دیده می‌شود. دژنراسیون شبکیه در اوایل کودکی شروع شده و اکثر بیماران تا سن ۳۰ سالگی نابینا می‌گردند. چندین زیرنوع از سندرم باردت بیدل (BBS) شناسایی شده که با حداقل ۹ لکوس متفاوت، پیوستگی ژنتیکی دارند. در تعدادی از این لکوس‌ها، ژنهای کدگذاری می‌شوند که در عملکرد پایه مژکهای بدن نقش دارند، و این می‌تواند تظاهرات بالینی متنوع این سندرم را توجیه کند.

جهش‌های لپتین و گیرنده لپتین کمبود لپتین یا گیرنده آن، موجب طیف وسیعی از ناهنجاری‌های هیپوتالاموس، نظیر پرخوری (هیپرفاژی)، چاقی، و هیپوگنادیسم مرکزی می‌شود (فصل ۴۱۵e). کاهش تولید GnRH در این بیماران موجب کاهش سنتز و ترشح FSH و LH در هیپوفیز می‌گردد.

سندرم پرادر ویلی<sup>۳</sup> این سندرم ژن همجوار، در نتیجه حذف نسخه‌های پدری ژن نقش‌پذیر *SNRPN* ژن *MECP2*، و احتمالاً ژنهای دیگری در کروموزوم ۱۵q رخ

آنان از کمبود TSH و گنادوتروپین‌ها رنج می‌برند؛ درصد اندکی نیز بعداً به کمبود ACTH دچار می‌شوند. به علت کمبود گنادوتروپین‌ها، روند بلوغ در این بیماران به شکل خودبخودی شروع نمی‌شود. در برخی از موارد، غده هیپوفیز در MRI بزرگ دیده می‌شود. جهش‌های *TPIT* سبب کمبود ACTH همراه با هیپوکورتیزولیسم می‌شوند.

### اختلال عملکرد تکاملی هیپوتالاموس. سندرم کالمن<sup>۱</sup>

این سندرم در نتیجه نقص سنتز هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH) هیپوتالاموس ایجاد شده و با آنوسمی یا هیپوسمی ناشی از هیپوپلازی یا آژنزی پیاز بویایی همراه است (فصل ۴۱۱). این سندرم همچنین ممکن است با کوررنگی، آتروفی اپتیک، ناشنوایی عصبی، شکاف کام، ناهنجاری‌های کلیوی، نهان بیضگی، و ناهنجاری‌های عصبی مانند حرکات آینه‌ای همراه باشد. علت ژنتیکی اولیه در ژن *KAL* که توارث وابسته به X دارد، شناسایی شد؛ جهش در این ژن مانع از مهاجرت رویانی نورونهای GnRH از صفحه بویایی هیپوتالامیک به هیپوتالاموس می‌شوند. مطالعات بعدی نشان داد که علاوه بر جهش‌های ژن *KAL*، حداقل یک دو جین از ناهنجاری ژنتیکی دیگر نیز می‌توانند موجب کمبود ایزوله GnRH شوند. نحوه انتقال به صورت اتوزومی مغلوب (*GPR54*, *KISS1*) و غالب (*FGFR1*) نیز شرح داده شده‌اند، و همچنان بر لیست ژن‌های مرتبط با کمبود GnRH افزوده می‌شود *CH7*, *PROK2*, *GNRH1*, *TACR3*, *TAC3*, *WDR11*, *NELF*, *FGF7*, *PCSK1*. درصدی از بیماران در دو ژن جهش دارند. گذشته از کمبود GnRH، دیگر خصوصیات بالینی همراه بسته به نوع علت ژنتیکی متفاوت خواهد بود. کمبود GnRH مانع از پیشرفت به طرف بلوغ می‌شود. بیماران مذکر به‌صورت تأخیر بلوغ و ویژگیهای تشدید یافته هیپوگنادی از جمله میکروپنیس تظاهر می‌یابند، که احتمالاً ناشی از پایین بودن سطح تستوسترون در طی دوران شیرخوارگی است. بیماران مؤنث نیز با آمنوره اولیه و نارسایی بروز صفات ثانویه جنسی تظاهر می‌کنند.

سندرم کالمن و سایر علل کمبود مادرزادی GnRH با سطح پایین LH و FSH و غلظتهای کم استروئیدهای جنسی (تستوسترون یا استرادیول) مشخص می‌شوند. در

1- Kallmann

2- Bardet-Biedl

3- Prader-Willi Syn.



عفونت‌های قارچی فرصت طلب همراه با AIDS، و سیفلیس مرحله سوم مشاهده کرد. سایر روند‌های التهابی، از جمله گرانولوماها و سارکوئیدوز، ممکن است آدنومهای هیپوفیز را تقلید نمایند. این ضایعات می‌توانند موجب آسیب‌های وسیع هیپوتالاموس و هیپوفیز شده و باعث نارسایی و کمبود هورمون‌های تروفیک گردند.

**پرتوتابی جمجمه** پرتوتابی کرانیال می‌تواند سبب اختلال طولانی‌مدت عملکرد هیپوتالاموس و هیپوفیز شود، به‌ویژه در کودکان و نوجوانان که حساسیت بیشتری به آسیب ناشی از پرتوتابی درمانی کل مغز یا سر و گردن نشان می‌دهند. بروز ناهنجاری‌های هورمونی قویاً با دوز پرتوتابی و فاصله زمانی پس از تکمیل رادیوتراپی ارتباط دارد. حدود دوسوم بیمارانی که به‌طور متوسط  $50\text{Gy}$  ( $5000\text{rad}$ ) اشعه به قاعده جمجمه آنها تابانده شده است، در نهایت دچار نارسایی هورمونی خواهند شد. بروز هیپوپیتوتاریسم طی ۵ تا ۱۵ سال انجام شده و معمولاً بازتاب تخریب هیپوتالاموس است تا تخریب اولیه سلول‌های هیپوفیز. با اینکه الگوی کاهش هورمون‌ها متغیر است، ولی کمبود GH و پس از آن، کمبود گنادوتروپین و ACTH از همه شایع‌تر است. در صورتی که کمبود یک یا چند هورمون مشخص شود، احتمالاً کاهش ذخایر سایر هورمون‌ها نیز مطرح می‌گردد. بنابراین در بیمارانی که قبلاً تحت پرتوتابی قرار گرفته‌اند، باید در طولانی‌مدت عملکرد هیپوفیز قدامی را ارزیابی کرده و در صورت نیاز درمان جایگزینی را شروع نمود (به قسمتهای بعدی توجه کنید).

**هیپوفیزیت لنفوسیتی** این حالت عمدتاً در زنان پس از زایمان رخ می‌دهد؛ این اختلال معمولاً با هیپرپرولاکتینمی و وجود یک توده واضح هیپوفیزی در MRI که مشابه یک آدنوم است، همراه با افزایش خفیف سطح PRL تظاهر می‌کند. نارسایی هیپوفیزی ناشی از ارتشاح منتشر لنفوسیتی ممکن است موقتی یا دائمی باشد، ولی به ارزیابی و درمان فوری احتیاج دارد. در موارد نادری کمبودهای ایزوله هورمون‌های هیپوفیزی مشاهده شده‌اند، که مطرح‌کننده روند‌های خود ایمنی انتخابی است که انواع خاصی از سلول‌ها را هدف قرار می‌دهند. اکثر بیماران با نشانه‌های پیشرونده

می‌دهد. سندرم پرادر ویلی با هایپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک، چاقی ناشی از هایپرفازی، هیپوتونی عضلانی مزمن، عقب‌افتادگی ذهنی، و دیابت شیرین با شروع در بزرگسالی همراه است (**فصل ۸۳c**). همچنین نقائص سوماتیک متعددی نیز در جمجمه، چشم‌ها، گوش‌ها، دست‌ها و پاها وجود دارند. کاهش هسته‌های تولیدکننده اکسی‌توسین و وازوپرسین در هیپوتالاموس نیز گزارش شده‌اند. کمبود سنتر GnRH از آنجا مشخص می‌شود که درمان مداوم با GnRH سبب بازگرداندن ترشح هیپوفیزی LH و FSH می‌گردد.

### کم‌کاری اکتسابی هیپوفیز

هیپوپیتوتاریسم ممکن است به علت ترومای ناشی از حوادث یا جراحی اعصاب؛ حوادث عروقی نظیر آپوپلکسی؛ نئوپلاسم هیپوفیز یا هیپوتالاموس، کرانیوفارنژیوم، لنفوم، یا تومورهای متاستاتیک؛ بیماری‌های التهابی از قبیل هیپوفیزیت لنفوسیتی؛ اختلالات ارتشاحی مانند سارکوئیدوز، هموکروماتوز (**فصل ۴۲۸**)، و توبرکولوز؛ یا پرتوتابی بوجود آید.

شواهد فزاینده‌ای نشان می‌دهند که بیماران مبتلا به آسیب‌های مغزی نظیر ترومای ورزشی، خونریزی تحت عنکبوتیه، و پرتوتابی، به کم‌کاری موقت هیپوفیز دچار می‌شوند و به پی‌گیری درازمدت و متناوب اندوکراین نیاز دارند، چرا که ۲۵ تا ۴۰٪ از این بیماران به اختلال دائمی عملکرد هیپوتالاموس یا هیپوفیز دچار خواهند شد.

### اختلالات ارتشاحی هیپوتالاموس

این اختلالات از جمله سارکوئیدوز، هیسیتوسیتوز X، آمیلوئیدوز، و هموکروماتوز غالباً مسیرهای عصبی و عصبی شیمیایی هیپوتالاموس و هیپوفیز را با هم درگیر می‌کنند. متعاقباً، دیابت بی‌مزه در نیمی از بیماران مبتلا به این اختلالات رخ می‌دهد. تأخیر در رشد نیز در صورتی که کاهش ترشح GH قبل از بلوغ رخ دهد مشاهده می‌گردد. هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک و هیپرپرولاکتینمی نیز شایع هستند.

### ضایعات التهابی

آسیب به هیپوفیز و متعاقباً اختلال در ترشح را می‌توان در عفونت‌های مزمنی نظیر توبوکولوز،

حاد گذشته است ارتباط معکوس دارد. بنابراین افتالموپلزی شدید یا وجود نقائص بینایی از اندیکاسیونهای جراحی به موقع و سریع به شمار می‌روند. بروز هیپوپیتوتاریسم پس از آپوپلکسی بسیار شایع است.

**زین خالی<sup>۲</sup>** مشاهده خالی بودن نسبی یا تقریباً کامل زین ترکی، معمولاً یکی از یافته‌های اتفاقی در MRI است و ممکن است با افزایش فشار خون درون جمجمه همراه باشد. این بیماران معمولاً دارای عملکرد طبیعی هیپوفیز هستند، و این امر نشان می‌دهد لبه‌ای که از بافت هیپوفیز در اطراف وجود دارد کاملاً دارای عملکرد است. با این حال ممکن است هیپوپیتوتاریسم به صورت بی‌سروصدایی بوقوع بپیوندد. توده‌های هیپوفیز نیز ممکن است دچار انفارکتوسهایی که از نظر بالینی بدون علامت هستند شده و تحلیل روند، در نتیجه زین ترکی به صورت کامل یا نسبی خالی شده و مایع مغزی نخاعی (CSF) فوق سخت شامه‌ای ایجاد شده را پر می‌کند. در موارد نادری ممکن است آدنومهای هیپوفیزی کوچک اما دارای عملکرد در بافت حاشیه‌ای هیپوفیز (که فعالیت نرمالی دارد) ایجاد شوند؛ این آدنوم‌ها همیشه در MRI قابل مشاهده نیستند.

### تظاهرات و تشخیص

تظاهرات بالینی هیپوپیتوتاریسم بستگی به هورمون‌های کاهش یافته و شدت کمبود آنها دارد. کمبود GH موجب بروز اختلالات رشد در کودکان شده و در بالغین باعث ترکیب ناهنجار بدنی می‌گردد (به قسمتهای بعدی نگاه کنید). کمبود گنادوتروپینها در زنان موجب بروز اختلالات قاعدگی و ناباروری و در مردان منجر به کاهش عملکرد جنسی، ناباروری، و از بین رفتن صفات ثانویه جنسی می‌شود. کمبود TSH و ACTH معمولاً در مراحل بعدی سیر نارسایی هیپوفیز رخ می‌دهند. کمبود TSH سبب عقب‌ماندگی رشد در کودکان و بروز علائم هیپوتیروئیدی در کودکان و بزرگسالان می‌شود. شکل ثانویه نارسایی آدرنال که به علت کمبود ACTH رخ می‌دهد منجر به بروز هیپوکورتیزولیسم همراه با حفظ نسبی تولید مینرالوکورتیکوئیدها می‌گردد. کمبود PRL باعث نارسایی در شیردهی می‌شود. هنگامی که

ناشی از اثرات فشاری به صورت سردرد و اختلالات بینایی تظاهر می‌کنند. سرعت رسوب اریتروسیته‌ها غالباً افزایش پیدا می‌کند. از آنجا که تصویر این بیماری در MRI ممکن است از آدنوم هیپوفیز غیرقابل افتراق باشد، در صورت تشخیص جدید یک توده هیپوفیزی در دوران پس از زایمان و قبل از انجام مداخلات جراحی غیرضروری، باید احتمال هیپوفیزیت در نظر گرفته شود. این روند التهابی غالباً پس از چند ماه درمان گلوکوکورتیکوئیدی برطرف می‌شود، و ممکن است عملکرد هیپوفیز نیز مجدداً برقرار شود که بستگی به وسعت تخریب ایجاد شده دارد.

**آپوپلکسی هیپوفیز** حوادث عروقی خونریزی دهنده حاد داخل هیپوفیز می‌توانند موجب بروز آسیبهای قابل ملاحظه‌ای در هیپوفیز و ساختمانهای زینی اطراف آن گردند. آپوپلکسی هیپوفیز ممکن است به صورت خودبخودی در یک آدنوم از قبل موجود؛ پس از زایمان (سندرم شیهان<sup>۱</sup>)؛ و یا همراه با دیابت، هیپرتانسیون، آنمی سلول داسی شکل، و یا در شوک حاد رخ دهد. بزرگی هیپرپلاستیک هیپوفیز که در طی حاملگی به صورت طبیعی اتفاق می‌افتد، خطر بروز خونریزی و انفارکتوس را در آن افزایش می‌دهد. آپوپلکسی یکی از اورژانسهایی اندوکرین است که می‌تواند باعث بروز هیپوگلیسمی شدید، هیپوتانسیون و شوک، خونریزی دستگاه عصبی مرکزی (CNS)، و مرگ شود. علائم حاد آن عبارت‌اند از سردرد شدید همراه با نشانه‌های تحریک منژ، تغییرات دوطرفه بینایی، افتالموپلزی، و در موارد شدید، کلاپس قلبی عروقی و از بین رفتن هشیاری. در تصویر توموگرافی کامپیوتری (CT) یا MRI هیپوفیز ممکن است نشانه‌های خونریزی زینی یا داخل توموری، همراه با انحراف ساقه هیپوفیز و فشرده شدن بافت آن مشاهده گردد.

بیمارانی را که فاقد علائم فقدان بینایی یا اختلال هشیاری هستند می‌توان تحت نظر گرفت و به شکل محافظه کارانه با دوزهای زیاد گلوکوکورتیکوئید درمان نمود. بیماران مبتلا به فقدان قابل ملاحظه یا پیشرونده بینایی، فلج اعصاب کرانیال یا اختلال هشیاری نیازمند جراحی اورژانس به منظور برطرف کردن اثرات فشاری می‌باشند. بهبود قدرت بینایی پس از عمل جراحی با مدت زمانی که از بروز حادثه

درمان جایگزینی هورمونی با استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها، هورمون تیروئید، استروئیدهای جنسی، هورمون رشد، و وازوپرسین، معمولاً بی خطر و فاقد عوارض می باشد. رژیمهای درمانی که نحوه فیزیولوژیک تولید هورمون را تقلید می کنند، سبب تداوم و حفظ هومئوستاز بالینی مطلوب می گردند. مقادیر دوزهای مؤثر در **جدول ۳-۴۰۲** نشان داده شده اند. در بیمارانی که به جایگزینی گلوکوکورتیکوئیدی نیاز دارند در هنگام بروز وقایع استرس زایی مانند ناخوشیهای حاد، اعمال دندانپزشکی، تروما، و بستری شدن به دلیل مشکلات حاد، باید دوز هورمونهای آنها را به دقت تنظیم نمود.

### اختلالات رشد و تکامل

**بلوغ استخوانی و رشد سوماتیک** صفحه رشد به تعدادی از محرکهای هورمونی وابسته است، از جمله GH، فاکتور رشد شبه انسولین I (IGF-I)، استروئیدهای جنسی، هورمونهای تیروئید، فاکتورهای رشد پاراکرین، و سیتوکینها. روند پیشرفت رشد بدن همچنین به انرژی کالریک، اسیدهای آمینه، ویتامینها، و فلزات کمیاب احتیاج دارد و حدود ۱۰٪ میزان طبیعی انرژی تولید شده به وسیله بدن را مصرف می کند. سوءتغذیه فعالیت کندروسیتها را مختل کرده مقاومت به GH را افزایش داده، و سطح IGF-I و IGFBP3 موجود در گردش خون را کاهش می دهد.

سرعت رشد طولی استخوانها در دوران شیرخوارگی بسیار زیاد و وابسته به غده هیپوفیز است. در اواخر کودکی سرعت متوسط رشد تقریباً ۶cm در سال است و معمولاً این سرعت در یک محدوده معین از منحنی صدک استاندارد حفظ می شود. حداکثر سرعت رشد در اواسط دوران بلوغ و هنگامی است که سن استخوانی به ۱۲ (در دختران) یا ۱۳ سال (در پسران) می رسد. تکامل جنسی ثانویه با افزایش سطح استروئیدهای جنسی همراه است که موجب بسته شدن پیشرونده صفحات رشد ای فیزی می شوند. سن استخوانی در بیماران مبتلا به تمام اشکال کمبود حقیقی GH و یا نقائص گیرنده GH که موجب کاهش عملکرد GH می شوند به تأخیر می افتد.

ضایعات هیپوفیز خلفی را نیز درگیر می کنند، بروز پلی اوری و پلی دیپسی نشان دهنده فقدان ترشح وازوپرسین می باشد. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده اند که میزان مرگ و میر در بیماران مبتلا به آسیبهای طول کشیده هیپوفیزی افزایش می یابد که عمدتاً ناشی از افزایش بیماریهای قلبی عروقی و عروق مغز می باشد. در بیماران مبتلا به کم کاری هیپوفیز، سابقه پرتوتابی به سر و گردن نیز یکی از شاخصهای افزایش میزان مرگومیر، به ویژه مرگ ناشی از بیمار عروق مغز است.

### بررسیهای آزمایشگاهی

تشخیص بیوشیمیایی نارسایی هیپوفیز با مشاهده پایین بودن سطح هورمونهای تروفیک همراه با کاهش سطح هورمونهای هدف آنها مسجل می گردد. برای مثال پایین بودن سطح تیروکسین آزاد، به همراه کاهش سطح TSH یا طبیعی بودن نامتناسب آن، هیپوتیروئیدی ثانویه را مطرح می کند. به طریق مشابه، پایین بودن سطح تستوسترون بدون افزایش گنادوتروپین نشان دهنده هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک است. برای بررسی ذخایر هیپوفیزی ممکن است انجام تستهای تحریکی لازم باشد (**جدول ۲-۴۰۲**). با بررسی پاسخ GH به هیپوگلیسمی ناشی از انسولین، و یا به آرژنین، L دوپا، هورمون آزادکننده هورمون رشد (GHRH)، یا پپتیدهای آزادکننده هورمون رشد (GHRPs) می توان ذخایر GH را ارزیابی نمود. تجویز هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین (CRH) سبب القای ترشح ACTH شده و تجویز ACTH سنتتیک (کوزینتروپین) باعث تحریک آزادسازی کورتیزول از غده آدرنال می گردد و به صورت غیرمستقیم نشان دهنده ذخایر ACTH هیپوفیز است (**فصل ۴۰۶**). قابل اعتمادترین روش ارزیابی ذخایر ACTH، اندازه گیری سطوح ACTH و کورتیزول در هنگام بروز هیپوگلیسمی ناشی از انسولین است. با این حال در افراد مشکوک به نارسایی آدرنال این آزمایش باید با احتیاط انجام شود، چون خطر بروز هیپوگلیسمی و هیپوتانسیون در این بیماران زیاد است. ایجاد هیپوگلیسمی ناشی از انسولین در افراد مبتلا به بیماری کرونری فعال یا اختلالات تشنجی ممنوع و کنترااندیکه است.

جدول ۲-۴۰۲ آزمایشات مربوط به کفایت عملکرد هیپوفیز			
هورمون	آزمایش	نمونه‌های خونی	تفسیر
هورمون رشد (GH)	تست تحمل انسولین: انسولین معمولی (۱۵U/kg/۰.۰۵۰ وریدی) تست GHRH: ۱۵U/kg وریدی	۳۰- صفر، ۲۰، ۶۰، ۱۲۰ دقیقه برای گلوکز و GH صفر، ۱۵، ۳۰، ۴۵، ۶۰، ۱۲۰ دقیقه برای GH	گلوکز < ۴۰mg/dL GH باید < ۲μg/L باشد پاسخ طبیعی، GH < ۲μg/L برای GH
	تست L آرژنین: ۳۰g وریدی طی مدت ۳۰ دقیقه	صفر، ۳۰، ۶۰، ۱۲۰ دقیقه برای GH	پاسخ طبیعی، GH < ۲μg/L
	تست L دوپا: ۵۰۰mg خوراکی	صفر، ۳۰، ۶۰، ۱۲۰ دقیقه برای GH	پاسخ طبیعی، GH < ۲μg/L
پرولاکتین	تست TRH: ۵۰۰-۲۰۰μg وریدی	صفر، ۲۰، ۶۰ دقیقه برای TSH و PRL	پرولاکتین طبیعی < ۲μg/L و به بیش از ۲۰۰٪ میزانی پایه افزایش می‌یابد.
ACTH	تست تحمل انسولین: انسولین معمولی (۱۵U/kg/۰.۰۵۰ وریدی)	۳۰- صفر، ۳۰، ۶۰، ۹۰ دقیقه برای گلوکز و کورتیزول	گلوکز < ۴۰μg/dL کورتیزول باید بیش از ۷μg/dL افزایش پیدا کند و یا به بیش از ۲۰μg/dL برسد
	تست CRH: ۱۵U/kg CRH گوسفندی به صورت وریدی در ساعت ۸ صبح	صفر، ۱۵، ۳۰، ۶۰، ۹۰، ۱۲۰ دقیقه برای ACTH و کورتیزول	ACTH پایه ۲ تا ۴ برابر افزایش یافته و به میزان حداکثر ۱۰-۲۰pg/mL می‌رسد. سطح کورتیزول < ۲۰-۲۵μg/dL
	تست متیراپون: متیراپون (۳۰mg/kg) در نیمه شب	سطح پلاسمایی ۱۱-دزوکسی کورتیزول و کورتیزول در ساعت ۸ صبح؛ ACTH را نیز می‌توان اندازه‌گیری کرد	سطح کورتیزول پلاسمای > ۴μg/dL باشد تا حاکی از پاسخ کافی باشد، پاسخ طبیعی عبارت‌است از ۱۱-دزوکسی کورتیزول < ۷.۵μg/dL یا ACTH < ۷۵pg/mL
	تست تحریکی ACTH استاندارد: ACTH 1-24 (کروزینتروپین)، ۲۵mg عضلانی یا وریدی	صفر، ۳۰، ۶۰ دقیقه برای کورتیزول و آلدوسترون	پاسخ طبیعی به صورت کورتیزول < ۲۱g/dL و آلدوسترون < ۴ng/dL بالاتر از حد پایه
	تست ACTH 1-24 با دوز کم: ACTH 1-24 (کوزینتروپین)، ۲۵mg وریدی	صفر، ۳۰، ۶۰ دقیقه برای کورتیزول	سطح کورتیزول باید بیشتر از ۲۱g/dL باشد
	تست تحریکی ۳ روزه ACTH 1-24 به صورت ۲۵mg ACTH 1-24 وریدی در ساعت ۸ صبح هر روز		کورتیزول < ۲۱g/dL
TSH	آزمایشات پایه عملکرد تیروئید: T <sub>4</sub> ، TSH، T <sub>3</sub>	مقادیر پایه	پایین بودن سطح هورمون‌های آزاد تیروئید همراه با سطوح TSH که به شکل متناسبی افزایش نیافته‌اند، نارسایی هیپوفیز را مطرح می‌کند.
	تست TRH: ۵۰۰-۲۰۰μg وریدی	صفر، ۲۰، ۶۰ دقیقه برای TSH و PRL*	TSH باید بیش از ۵mU/L افزایش پیدا کند؛ مگر اینکه سطح هورمون‌های تیروئید افزایش یابند.



## جدول ۲-۴۰ آزمایشات مربوط به کفایت عملکرد هیپوفیز (ادامه)

هورمون	آزمایش	نمونه‌های خونی	تفسیر
LH, FSH	LH, FSH, testosterone, estrogen	Basal measurements	Basal LH and FSH should be increased in postmenopausal women Low testosterone levels in the setting of low LH and FSH indicate pituitary insufficiency In most adults, LH should increase by 10 IU/L and FSH by 2 IU/L Normal responses are variable
Multiple hormones	GnRH test: GnRH (100 µg) IV Combined anterior pituitary test: GHRH (1 g/kg), CRH (1 µg/kg), GnRH (100 g), TRH (200 µg) are given IV	0, 30, 60 min for LH and FSH -30, 0, 15, 30, 60, 90, 120 min for GH, ACTH, cortisol, LH, FSH, and TSH	Combined or individual releasing hormone responses must be elevated in the context of basal target gland hormone values and may not be uniformly diagnostic (see text)

**GH (IGHD) تنها هنگامی مطرح می‌شود که نقائص مولکولی شناخته شده به دقت بررسی و رد شده باشند.**

**موتاسیونهای گیرنده GHRH** جهش‌های مغلوب در ژن گیرنده GHRH در مبتلایان به انواع شدید کوتولگی متناسب<sup>۱</sup>، با سطوح پایه پایین GH همراه است. این سطح پایه پایین GH را همانند هایپوپلازی هیپوفیز قدیمی نمی‌توان توسط GHRH، GHRP یا القای هایپوگلاسمی توسط انسولین تحریک کرد. این سندرم اهمیت گیرنده GHRH را در تکثیر سلول‌های سوماتوتروپ و پاسخدهی هورمونی آن نشان می‌دهد.

عدم حساسیت به هورمون رشد این اختلال به دلیل نقائص ساختمانی گیرنده GH و یا انتقال پیام از طریق آن رخ می‌دهد. موتاسیونهای هموزیگوت یا هتروزیگوت گیرنده GH موجب عدم حساسیت نسبی یا کامل به GH و نارسایی رشد می‌شوند (سندرم لارون<sup>۲</sup>). تشخیص این سندرم بر اساس مشاهده سطوح طبیعی یا افزایش یافته GH، همراه با کاهش پروتئین متصل‌شونده به GH (GHBP) موجود در گردش خون و کاهش سطح IGF-I مطرح می‌گردد. در موارد بسیار نادری، نقص IGF-I، گیرنده در IGF-I و یا انتقال

کوتاهی قد ممکن است ناشی از نقائص رشدی ذاتی و سرشتی و یا به علت عوامل اکتسابی خارجی باشد که باعث مختل شدن رشد بدن می‌شوند. در کل، تأخیر سن استخوانی در یک کودک مبتلا به کوتاهی قد، مطرح‌کننده یک اختلال هورمونی یا سیستمیک است. درحالی‌که وجود سن استخوانی طبیعی در یک کودک کوتاه قد، بیشتر ناشی از اختلالات صفحه رشد یا دیس‌پلازی ژنتیکی غضروف است (فصل ۴۲۷).

**کمبود GH در کودکان.** کمبود GH مشخصات کمبود ایزوله GH عبارت‌اند از کوتاهی قد، میکروپنیس، افزایش چربی، صدای زیر، و استعداد بروز هیپوگلیسمی (به دلیل تأثیر نسبتاً بدون مقابله و بلامنازع انسولین). شکلهای خانوادگی توارث در یک‌سوم افراد مبتلا به این اختلال دیده شده که ممکن است به‌صورت اتوزوم غالب یا مغلوب و یا وابسته به X باشد. حدود ۱۰٪ کودکان مبتلا به کمبود هورمون رشد، موتاسیونهایی در ژن *GH-N* دارند. این موتاسیونها عبارت‌اند از حذف‌های ژنی و نیز انواع بسیار زیادی از موتاسیونهای نقطه‌ای. بروز موتاسیون در فاکتورهای نسخه‌برداری Pit-1 و Prop-1 که تکامل سلول‌های سوماتوتروپ را کنترل می‌کنند، موجب بروز کمبود GH همراه با کمبود سایر هورمون‌های هیپوفیزی می‌شود که ممکن است فقط در دوران بزرگسالی تظاهر کنند. تشخیص کمبود ایدئوپاتیکی

1- Proportionate dwarfism

2- Laron's Syndrome



جدول ۳-۴۰۲	درمان جایگزینی هورمونی برای هیپوپیتهاریسم بالغین <sup>a</sup>
هورمون تروپیک دچار کمبود	جایگزینی هورمونی
ACTH	هیدروکورتیزون (۱۰-۲۰ mg صبح؛ ۱۰ mg-۵ بعدازظهر) کورتیزون استات (۲۵ mg صبح؛ ۱۲/۵ mg بعدازظهر) پردنیزون (۵ mg صبح)
TSH	L تیروکسین (۰/۰۷۵-۰/۱۵ روزانه)
FSH/LH	مردان ژل تستوسترون (۵۱۰ g در روز) چسبهای پوستی تستوسترون (۵ mg در روز) تستوسترون اتانتات (۲۰۰ mg عضلانی هر دو هفته)
	زنان استروژن کنژوگه (۲۵ mg، ۰/۶۵۱ روزانه به مدت ۲۵ روز) پروژسترون (۵۱۰ mg روزانه) در روزهای ۱۶ تا ۲۵ چسبهای پوستی استرادیول (۱ mg-۰/۰۲۵ هر هفته) در صورتی که رحم سالم باشد، در روزهای ۲۵-۱۶ پروژسترون نیز افزوده می شود. برای ایجاد باروری: گنادوتروپینهای یائسگی، گنادوتروپینهای جفتی انسانی
GH	بالغین: سومانوتروپین (۲۵ mg، ۱-۰/۱ زیرجلدی روزانه) کودکان: سومانوتروپین (۰/۰۵-۰/۰۲ mg/kg روزانه)
وازیوپرسین	دسموپرسین داخل بینی (۵۲۰ g) دوبار در روز روزانه ۶۰-۳۰۰ به صورت خوراکی

a. تمام دوزهای ذکر شده را باید برای بیماران خاص تنظیم کرد و همچنین در هنگام استرس، جراحی، یا حاملگی آنها را تغییر داد. احتیاجات باروری مردان و زنان را باید چنانکه در فصل های ۴۱۱ و ۴۱۲ شرح داده شده است کنترل کرد.

GH و کاهش سطح IGF-I نشان می دهند.

کوتاهی قد روانی اجتماعی محرومیت هیجانی و اجتماعی سبب عقب افتادگی رشد، همراه با تأخیر کلامی، هیپرفازی ناهماهنگ، و کاهش پاسخ به تجویز GH می گردد. ایجاد یک محیط پرورشی مناسب سبب طبیعی شدن سرعت رشد می شود.

### تظاهرات و تشخیص

برخورد با موارد کوتاهی قد در طبابت بالینی شایع است و تصمیم گیری برای ارزیابی این کودکان، نیازمند قضاوت بالینی همراه با اطلاعات رشدشناسی<sup>۱</sup> و شرح حال خانوادگی است. اگر قد بیمار بیشتر از ۳ انحراف معیار (SD) پایین تر از قد متوسط برای سن وی باشد، و یا در صورت کاهش سرعت

پیام از طریق IGF-I نیز مشاهده می شود. جهش های STAT5B سبب بروز نقص ایمنی همراه با از بین رفتن انتقال پیام GH می شوند، و در نتیجه، کوتاهی قد همراه با سطح طبیعی یا افزایش یافته GH و کاهش سطح IGF-I رخ می دهد. وجود آنتی بادی های گیرنده GH در گردش خون در موارد نادر می تواند باعث عدم حساسیت محیطی نسبت به GH شود.

کوتاهی قد تغذیه ای محرومیت از کالری و سوء تغذیه، دیابت کنترل نشده، و نارسایی مزمن کلیوی، علل ثانویه اختلال عملکرد گیرنده GH را تشکیل می دهند. این وضعیتها همچنین موجب تحریک تولید سیتوکینهای پیش التهابی می شوند که قادرند انتقال پیام از طریق GH را بلوک نمایند. کودکان مبتلا به این اختلالات نوعاً ویژگیهای کوتاهی قد اکتسابی را همراه با سطح نرمال یا افزایش یافته

افزایش سرعت رشد در کودکان مبتلا به سندرم ترنر و نارسایی مزمن کلیوی نیز نسبتاً مؤثر است.

در بیمارانی که به عدم حساسیت نسبت به GH و تأخیر رشد ناشی از بروز جهش در گیرنده GH مبتلا هستند، به وسیله درمان با IGF-I می توان اختلال عملکرد گیرنده GH را میانبر زد.

## کمبود GH در افراد بالغ (AGHD)

این اختلال معمولاً ناشی از تخریب اکتسابی سلول های سوماتوتروپ هیپوفیز یا آسیب هیپوتالاموس است. کمبود اکتسابی هورمون های هیپوفیز از الگوی ترتیبی مشخصی پیروی می کند، و به گونه ای که فقدان ذخایر کافی GH پیش درآمد کمبود سایر هورمون های آن است. ترتیب از بین رفتن هورمون های هیپوفیز معمولاً به این شکل است: GH → FSH/LH → ACTH TSH. بیمارانی که در کودکی مبتلا به کمبود GH تشخیص داده شده بودند، لازم است برای تأیید تشخیص در بزرگسالی نیز مورد آزمایش قرار گیرند.

## تظاهرات و تشخیص

ویژگی های بالینی AGHD عبارتند از بروز تغییرات در ترکیبات بدن، متابولیسم چربیها، و کیفیت زندگی و نیز اختلال عملکرد قلبی عروقی (جدول ۴-۴۰۲). تغییرات ترکیب بدن شایع بوده و عبارتند از کاهش توده بدون چربی بدن، افزایش توده چربی همراه با رسوب انتخابی چربی در احشای داخل شکمی، و افزایش نسبت «کمر به هیپ». هیپرلیپیدمی، اختلال عملکرد بطن چپ، هیپرتانسیون، و افزایش سطح پلاسمایی فیبرینوژن نیز ممکن است مشاهده شوند. محتوای مواد معدنی استخوانها کاهش می یابد و در نتیجه میزان بروز شکستگی ها بیشتر می شود. بیماران ممکن است دچار انزوای اجتماعی، افسردگی، و اشکال در حفظ اشتغال مفید خود گردند. نارسایی هیپوفیز در افراد بالغ سبب افزایش سه برابری در میزان مرگومیر قلبی عروقی در مقایسه با افراد کنترل با سن و جنس متناسب می گردد؛ این امر احتمالاً ناشی از کمبود GH است چرا که در این مطالعات، کمبود دیگر هورمون های هیپوفیزی جبران شده بود.

رشد، باید کوتاهی قد وی را به صورت جامع مورد ارزیابی قرار داد. بهترین روش ارزیابی بلوغ استخوانی اندازه گیری رادیولوژیک سن استخوانی است که اساس آن عمدتاً میزان جوش خوردن صفحات رشد استخوان مچ دست است. برای پیش بینی قد نهایی فرد می توان از معیارهای استاندارد (Bayley-Pinneau یا Tanner-Whitehouse) استفاده کرد و یا با اضافه کردن ۶,۵cm (در پسران) یا کم کردن ۶,۵cm (در دختران) به قد متوسط والدین، قد نهایی فرد را تخمین زد.

## بررسی های آزمایشگاهی

از آنجا که GH به صورت ضربانی ترشح می شود، بهترین روش ارزیابی کمبود GH بررسی پاسخ آن به عوامل تحریک کننده است؛ این عوامل عبارتند از ورزش، هیپوگلیسمی ناشی از انسولین، و سایر آزمایشات دارویی، که در حالت طبیعی GH را بیشتر از ۷μg/L در کودکان افزایش می دهند. با اندازه گیری تصادفی GH نمی توان کودکان طبیعی را از آنهایی که مبتلا به کمبود حقیقی GH هستند افتراق داد. قبل از انجام این بررسیها باید از جایگزینی کافی هورمون های آدرنال و تیروئید اطمینان حاصل شود. اندازه گیری سطح IGF-I که نسبت به سن و جنس تطبیق داده شده باشد برای اثبات تشخیص به اندازه کافی حساس یا اختصاصی نیست، ولی می تواند به اثبات کمبود GH کمک کند. MRI هیپوفیز می تواند ضایعات توده ای هیپوفیز یا نقائص ساختمانی آن را نشان دهد. در مواقعی که علت کوتاهی قد مشخص نیست و یا علائم بالینی، مطرح کننده یک علت ژنتیک است باید آنالیز مولکولی برای جهش های شناخته شده صورت پذیرد.

## درمان اختلالات رشد و تکامل

درمان جایگزینی با استفاده از GH نوترکیب (به میزان ۰,۰۲-۰,۰۵mg/Kg در روز به صورت زیرجلدی) سرعت رشد بدن را در کودکان مبتلا به کمبود GH به حدود ۱۰ cm در سال می رساند. در صورت اثبات وجود نارسایی هیپوفیز باید سایر کمبودهای هورمونی همراه را نیز اصلاح کرد (به ویژه استروئیدهای آدرنال). جایگزینی GH برای

## بررسیهای آزمایشگاهی

AGHD اختلال نادری است، و به دلیل طبیعت غیراختصاصی نشانه‌های بالینی همراه آن، بیماران مناسب برای انجام آزمایشات را باید به دقت و بر اساس معیارهای مشخص انتخاب نمود. به استثنای موارد اندکی، این آزمایشات را باید تنها در بیمارانی انجام داد که عوامل مستعدکننده زیر را داشته باشند: (۱) جراحی هیپوفیز، (۲) تومورها یا گرانولومهای هیپوفیز یا هیپوتالاموس، (۳) سابقه پرتوتابی جمجمه، (۴) شواهد رادیولوژیک یک ضایعه هیپوفیزی، (۵) نیاز به جایگزینی GH در کودکی، و بندرت (۶) پایین بودن غیرقابل توجیه سطح IGF-I با توجه به سن و جنس. انتقال یک نوجوان مبتلا به کمبود GH به دوران بزرگسالی نیازمند انجام آزمایشات مجدد برای اثبات کمبود GH در حدود ۲۰٪ بیمارانی که برای کمبود GH در دوران کودکی تحت درمان قرار گرفته‌اند، با تکرار آزمایشات در دوران بزرگسالی مشخص می‌شود که میزان GH آنها کافی است.

در درصد قابل ملاحظه‌ای از افراد بالغی که مبتلا به کمبود حقیقی GH هستند (حدود ۲۵٪)، سطوح IGF-I در حد پایین طبیعی (low-normal) است. بنابراین همانند ارزیابی کمبود GH در کودکان، اندازه‌گیری دقیق IGF-I متناسب با سن و جنس، شاخص مفیدی از پاسخ درمانی است، ولی به قدر کافی برای مقاصد تشخیصی حساس نیست. معتبرترین آزمایش برای افتراق بیماران مبتلا به AGHD از کسانی که هیپوفیزشان سالم است، هیپوگلیسمی ناشی از انسولین می‌باشد (۰٫۰۵-۰٫۱ U/Kg). پس از کاهش گلوکز خون به حدود ۴۰ mg/dL، اکثر افراد دچار نشانه‌های نوروگلیکوپنیک می‌شوند (فصل ۴۲۰)، و حداکثر ترشح GH حدود ۶۰ دقیقه بعد رخ داده و به مدت ۲ ساعت بالا باقی می‌ماند. در حدود ۹۰٪ افراد بالغ سالم پاسخ GH بیشتر از ۵ μg/L می‌باشد؛ AGHD هنگامی است که حداکثر پاسخ GH به هیپوگلیسمی کمتر از ۳ μg/L باشد. اگرچه انجام آزمایش هیپوگلیسمی ناشی از انسولین در صورتی که تحت نظارت مناسب باشد خطری به همراه ندارد، ولی این آزمایش در بیماران مبتلا به دیابت، بیماری‌های ایسکمیک قلبی، بیماری عروقی مغز، یا صرع و نیز افراد مسن ممنوع است.

تظاهرات کمبود هورمون رشد در بالغین جدول ۴-۴۰۲

## بالینی

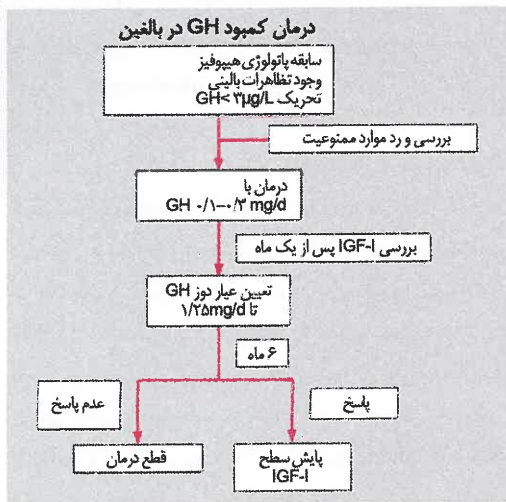
اختلال کیفیت زندگی  
کاهش انرژی و میل<sup>۱</sup>  
اختلال تمرکز  
اعتماد به نفس پایین  
انزوای اجتماعی  
تغییر ترکیبات بدن  
افزایش توده چربی بدن  
رسوب چربی در مرکز بدن  
افزایش نسبت کمر به هیپ  
کاهش توده بدون چربی بدن  
کاهش ظرفیت انجام فعالیت  
کاهش حداکثر جذب O<sub>2</sub>  
اختلال عملکرد قلبی  
کاهش توده عضلانی  
عوامل خطر قلبی عروقی  
اختلال ساختمان و عملکرد قلب  
الگوی غیرطبیعی لیپیدها  
کاهش فعالیت فیبرینولیتیک  
آترواسکلروز  
چاقی امتثال

## تصویربرداری

هیپوفیز: توده یا تخریب ساختمانی  
استخوان: کاهش تراکم مواد معدنی  
شکم: افزایش چربی آمنتوم

## آزمایشگاهی

GH تحریک شده > ۳ ng/mL  
IGF-I و IGF-BP3 کاهش یافته یا طبیعی  
افزایش کلسترول LDL  
اختلال همزمان ذخایر گنادوتروپین، TSH، و/ یا ACTH نیز ممکن است مشاهده شوند.



**شکل ۱-۴۰۲ مدیریت هورمون رشد بزرگسالان کمبود GH**

شود، چون GH یکی از هورمون‌های قوی دارای اثر مخالف انسولین است. بیماران مبتلا به دیابت شیرین نوع ۲ در ابتدای درمان مقاومت بیشتری به انسولین نشان می‌دهند. با این حال کاهش مداوم چربی شکمی ناشی از جایگزینی طولانی‌مدت GH سبب بهبود کنترل گلوکز خون خواهد شد. سردرد، افزایش فشار داخل جمجمه، هیپرتانسیون، و وزوز گوش نیز بندرت رخ می‌دهند. میزان شیوع رشد مجدد تومورهای هیپوفیز و پیشرفت بالقوه ضایعات پوستی یا دیگر تومورها، در حال حاضر در برنامه‌های نظارتی طولانی‌مدت در دست بررسی است. تا این زمان به نظر نمی‌رسد که میزان بروز این عوارض جانبی احتمالی، چشمگیر باشد.

## کمبود ACTH

### تظاهرات و تشخیص

نارسایی ثانویه آدرنال در نتیجه کمبود ACTH هیپوفیزی رخ می‌دهد. مشخصات این بیماری عبارت‌اند از احساس خستگی، ضعف، بی‌اشتهایی، حالت تهوع، استفراغ، و گاهی

آزمایشات تحریکی جایگزین عبارت‌اند از تجویز وریدی آرژینین (۳۰g)، GHRH ( $1 \mu g/Kg$ )، GHRP-6 ( $90 \mu g$ ) و گلوکاگون (۱mg). ترکیب این تست‌ها می‌تواند در افرادی که به آنها به‌صورت جداگانه پاسخ نمی‌دهند موجب تحریک ترشح GH شود.

## درمان کمبود GH در افراد بالغ

پس از اینکه تشخیص AGHD بدون شک اثبات شد، ممکن است جایگزینی GH ضرورت یابد. کنترااندیکاسیونهای این درمان عبارت‌اند از وجود یک نقیله‌اسلم فعال، افزایش فشار داخل جمجمه، و دیابت و رتینوپاتی کنترل نشده. دوز اولیه ۰.۱ تا ۰.۲mg در روز است که باید به نحوی تنظیم شود (حداکثر تا ۱/۲۵mg در روز) که سطح IGF-I را در حد میانی بازه طبیعی از نظر سن و جنس حفظ کند (شکل ۱-۴۰۲). زنان در مقایسه با مردان به دوزهای بالاتری نیاز دارند، و افراد مسن به مقدار کمتری GH احتیاج دارند. حفظ طولانی‌مدت GH باعث طبیعی ماندن سطح IGF-I شده و با تغییرات پایدار ترکیب بدن همراه خواهد بود (از جمله افزایش بافت بدون چربی بدن و کاهش چربی بدن). سطح کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته زیاد (HDL) افزایش می‌یابد، ولی سطح کلسترول تام و انسولین بدن تغییر قابل‌ملاحظه‌ای پیدا نمی‌کند. تراکم مواد معدنی استخوان در مهره‌های کمری زیاد می‌شود، ولی این پاسخ تدریجی است (و بیش از یک سال بعد ظاهر می‌شود). در بسیاری از بیماران هنگامی که به‌وسیله پرسشنامه‌های استاندارد مورد ارزیابی قرار می‌گیرند، بهبود قابل‌ملاحظه‌ای در کیفیت زندگی گزارش می‌کنند. تأثیر درمان جایگزینی GH بر میزان مرگ‌ومیر بیماران مبتلا به کمبود GH، موضوع مطالعات آینده‌نگر و طولانی مدتی است که در حال حاضر در دست انجام هستند.

حدود ۳۰٪ بیماران دچار عوارض برگشت‌پذیر و وابسته به دوزی شامل احتباس مایعات، درد مفصلی، و سندرم تونل کارپ شده، و حدود ۴۰٪ بیماران نیز از میالژی و پارستزی شکایت می‌کنند. در بیمارانی که انسولین دریافت می‌کنند باید دوز انسولین به دقت تنظیم



پایین‌تری را توصیه می‌کنند تا عوارض جانبی شبه کوشینگی این داروها به حداقل برسد. در طی دوره‌های استرس یا ناخوشیهای حاد باید دوز این داروها را تا چند برابر افزایش داد.

## کمبود گنادوتروپینها

هیپوگنادیسم شایع‌ترین ویژگی و تظاهر اولیه نارسایی هیپوفیز در بالغین است، حتی اگر سایر هورمون‌های هیپوفیزی هم دچار کمبود شده باشند. این اختلال غالباً منادی ضایعات هیپوتالاموس یا هیپوفیز است که تولید GnRH یا انتقال آن را از طریق ساقه هیپوفیز مختل می‌نماید. همانگونه که در ادامه شرح داده می‌شود، هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک، یکی از ویژگیهای شایع هیپرپرولاکتینمی است.

انواعی از اختلالات ارثی و اکتسابی با هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک ایزوله (IHH) همراه هستند (فصل ۴۱۱). نقایص هیپوتالامیک همراه با کمبود GnRH عبارتند از: سندرم کالمن و جهش در بیش از یک دو جین از ژن‌هایی که در تنظیم فعالیت، تولید و انتقال GnRH در نورون‌ها دخیل هستند. جهش‌های GPR54، kisspeptin DAX1، گیرنده GnRH، و ژنهای زیرواحد LHβ یا FSHβ از جمله علل دیگر کمبود گنادوتروپین‌ها به شمار می‌روند. اشکال اکتسابی کمبود GnRH که منجر به هیپوگنادوتروپسم می‌شوند همراه با بی‌اشتهایی عصبی، استرس، بی‌غذایی، و ورزش‌های سنگین مشاهده می‌گردند، ولی ممکن است ایدیوپاتیک نیز باشند. هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک ناشی از این اختلالات را می‌توان با حذف محرک استرس‌زا یا تأمین کالری فراوان برطرف نمود.

## تظاهرات و تشخیص

در زنان در شرف یائسگی، هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک به‌صورت کاهش عملکرد تخمدان نمایان می‌شود که منجر به بروز ایگومنوره یا آمنوره، ناباروری، کاهش ترشحات واژن، کاهش میل جنسی، و آتروفی پستان می‌گردد. در مردان بالغ مبتلا به هیپوگنادیسم، نارسایی ثانویه بیضه سبب کاهش

هیپوگلیسمی، برخلاف نارسایی اولیه آدرنال، هیپوکورتیزولسم همراه با نارسایی هیپوفیز معمولاً با تغییرات هیپرپیگمنتاسیون یا کمبود مینرالوکورتیکوئیدها همراه نیست.

کمبود ACTH معمولاً به دنبال قطع درمان با گلوکوکورتیکوئیدها پس از مهار محور HPA<sup>۱</sup> (ناشی از درمان) رخ می‌دهد. کمبود ایزوله ACTH ممکن است پس از رزکسیون جراحی یک آدنوم هیپوفیزی ترشح‌کننده ACTH که محور HPA را مهار کرده است رخ دهد؛ این پدیده در حقیقت مطرح‌کننده علاج بیماری به واسطه عمل جراحی است. اثرات ناشی از توده سایر آدنومهای هیپوفیز و یا ضایعات زینی نیز ممکن است به کمبود ACTH منجر شوند، ولی معمولاً این حالت با کمبود سایر هورمون‌های هیپوفیز همراه است. کمبود نسبی ACTH ممکن است در حضور یک ناخوشی حاد طبی یا جراحی آشکار گردد، چون در این حالت هیپوکورتیزولسم قابل توجه بالینی بازتاب کاهش ذخیره ACTH خواهد بود. به ندرت، جهش‌های TPIT و POMC منجر به کمبود اولیه ACTH می‌شوند.

## تشخیص آزمایشگاهی

کاهش نامتناسب ACTH در زمینه سطوح پایین کورتیزول، مشخصه کاهش ذخیره ACTH می‌باشد. پایین بودن سطح پایه کورتیزول سرم با کاهش پاسخ کورتیزول به تحریک ناشی از ACTH و نیز اختلال پاسخ کورتیزول به هیپوگلیسمی ناشی از انسولین، و یا آزمایش با متیراپون یا CRH همراه است. **برای توضیح در مورد تستهای تحریکی ACTH، به فصل ۴۰۶ مراجعه کنید.**

## درمان کمبود ACTH

درمان از طریق جایگزینی گلوکوکورتیکوئید بسیاری از ویژگیهای ناشی از کمبود ACTH را بهبود می‌بخشد. دوز کلی روزانه هیدروکورتیزون جایگزین شده نباید از ۲۵mg تجاوز کند، و باید در ۲ یا ۳ دوز منقسم مصرف شود. پردنیزون (۵mg هر روز صبح) مدت اثر طولانی‌تر و اثرات مینرالوکورتیکوئیدی کمتری نسبت به هیدروکورتیزون دارد. بعضی از صاحب‌نظران دوزهای نگه دارنده



در بیماران مذکر جایگزینی تستوسترون به منظور ایجاد و حفظ رشد طبیعی و تکامل دستگاه تناسلی خارجی، صفات ثانویه جنسی، رفتار جنسی مذکر، و اثرات آنابولیک آندروژنی از قبیل حفظ عملکرد عضلانی و توده استخوانی ضروری است. تستوسترون را می‌توان به صورت تزریقات عضلانی هر ۱ تا ۴ هفته و یا با استفاده از چسب‌هایی که هر روز تعویض می‌شوند تجویز نمود (فصل ۴۱۱). ژل‌های تستوسترون نیز در دسترسند. تزریق گنادوتروپینها [hCG] یا گنادوتروپین یا تئسکی انسانی (hMG) طی ۱۲ تا ۱۸ ماه برای برقراری قدرت باروری انجام می‌شود. تجویز GnRH به صورت ضربانی (۱۵۰-۲۵۰ ng/kg) هر ۲ ساعت) که به وسیله یک پمپ انفوزیونی زیرجلدی تزریق می‌شود، نیز در صورت تمایل به باروری، برای درمان هیپوگنادیسم هیپوتالاموسی مؤثر است.

در زنان در شُرف یائسگی، جایگزینی دوره‌ای استروژن و پروژسترون به حفظ صفات ثانویه جنسی و یکپارچگی مخاط دستگاه اداری تناسلی و همچنین جلوگیری از استئوپروز زودرس کمک می‌کند (فصل ۴۱۲). درمان با گنادوتروپین برای القای تخمک‌گذاری بکار می‌رود. رشد و بلوغ فولیکول با استفاده از hMG یا FSH نوترکیب تحریک می‌شود؛ سپس hCG یا هورمون لوتئینیزه کننده انسانی (hLH) تزریق می‌گردد تا تخمک‌گذاری را القاء نماید. همانند مردان می‌توان از تجویز ضربانی GnRH برای درمان علل هیپوتالاموسی کمبود گنادوتروپینها استفاده کرد.

لیبیدو و توانایی جنسی، ناباروری، کاهش توده عضلانی همراه با ضعف، کاهش رشد موهای صورت و بدن، نرم شدن بیضه‌ها، و ایجاد چین و چروک‌های ظریف و مشخصی در صورت می‌شود. استئوپروز در مردان و زنان مبتلا به هیپوگنادیسم درمان نشده رخ می‌دهد.

### ارزیابی آزمایشگاهی

هیپوگنادیسم مرکزی با کاهش سطح گنادوتروپین‌ها یا طبیعی بودن نامتناسب آنها در زمینه کاهش غلظت هورمون‌های جنسی (در مردان تستوسترون، در زنان استرادیول) همراه است. از آنجا که گنادوتروپین به شکل ضربانی ترشح می‌شود، ارزیابی دقیق و معتبر آنها ممکن است به تکرار اندازه‌گیری یا استفاده از نمونه‌های سرمی که در دفعات متعدد تهیه شده‌اند، احتیاج داشته باشد. در بیماران مذکر تعداد اسپرم‌ها کاهش می‌یابد.

تجویز GnRH وریدی ( $100 \mu\text{g}$ ) گنادوتروپینها را تحریک کرده و باعث ترشح LH (که پس از ۳۰ دقیقه به حداکثر خود می‌رسد) و FSH (که در طول ۶۰ دقیقه پس از تزریق در سطح ثابتی ترشح می‌شود) می‌گردد. پاسخهای طبیعی برحسب مرحله چرخه قاعدگی، سن، و جنس بیمار متفاوت هستند. عموماً سطح LH حدود ۳ برابر افزایش پیدا می‌کند، درحالی‌که پاسخهای FSH شدت کمتری دارند. در زمینه کمبود گنادوتروپینها، پاسخ طبیعی گنادوتروپینها به GnRH نشان‌دهنده سالم بودن عملکرد گنادوتروپها است و وجود یک ناهنجاری در هیپوتالاموس را مطرح می‌نماید. با این حال فقدان این پاسخ نمی‌تواند به شکل قابل اعتمادی علل هیپوفیزی هیپوگنادیسم را از علل هیپوتالاموسی آن افتراق دهد. به همین دلیل معمولاً آزمایش GnRH اطلاعات کمی را به آنچه که از ارزیابیهای پایه‌ای محور هیپوتالاموس هیپوفیز گنادوتروپین بدست آمده است اضافه می‌کند؛ البته کمبود ایزوله GnRH (مثل سندرم کالمن) در این مورد استثناء است.

مطالعه ناحیه زینی به وسیله MRI و ارزیابی سایر عملکردهای هیپوفیز معمولاً در بیماران مبتلا به هیپوگنادیسم مرکزی اثبات شده توصیه می‌گردد.

سندرم‌های

تومور

هیپوفیز قدامی

Shlomo Melmed, J. Larry Jameson

۴۰۳

## توده‌های هیپوتالاموسی، هیپوفیزی و دیگر توده‌های زینی<sup>۱</sup>

### ارزیابی توده‌های زینی

**اثرات موضعی ناشی از توده** تظاهرات بالینی ضایعات زینی متفاوت بوده و بستگی به موقعیت آناتومیک توده و جهت گسترش آن دارند (جدول ۱-۴۰۳). دیافراگم پشتی زین ترکی کمترین میزان مقاومت را در مقابل اتساع بافت نرم داخل آن نشان می‌دهد؛ بنابراین آدنومهای هیپوفیز غالباً در جهت سوپراسلار گسترش پیدا می‌کنند. تهاجم استخوانی نیز ممکن است رخ دهد.

سردرد از جمله ویژگیهای شایع تومورهای کوچک داخل زینی است که حتی در صورتی که هیچ گونه گسترش واضحی به قسمتهای سوپراسلار وجود نداشته باشد دیده می‌شود. به علت محصور بودن هیپوفیز، تغییرات جزئی در فشار داخل زینی می‌تواند موجب کشیده شدن صفحات سخت شامه‌ای آن شود؛ با این حال شدت سردرد ارتباط زیادی با اندازه آدنوم یا گسترش آن ندارد.

گسترش فوق زینی ضایعات می‌تواند با چند مکانیسم موجب از بین رفتن بینایی شود که شایع‌ترین آنها فشار بر کیاسمای بینایی است، ولی ندرتاً تهاجم مستقیم به اعصاب بینایی یا انسداد جریان CSF که منجر به اختلالات ثانویه بینایی می‌شود نیز رخ می‌دهند. فشرده شدن ساقه هیپوفیز به وسیله یک توده داخل زینی که از نظر تولید هورمون فعال یا غیرفعال است، می‌تواند بر عروق باب فشار وارد کرده و دستیابی هیپوفیز را به هورمون‌های هیپوتالاموس و دوپامین مختل نماید؛ این امر در ابتدا موجب هیپرپرولاکتینمی و در ادامه سبب فقدان همزمان سایر هورمون‌های هیپوفیز می‌شود. «قطع ساقه هیپوفیز» همچنین می‌تواند به علت تروما، آسیب شلاقی همراه با فشار ساقه هیپوفیز به زائده کلینوئید خلفی، و یا شکستگیهای قاعده جمجمه رخ دهد. تهاجم جانبی توده‌ها بر سینوس کاورنو فشار وارد کرده و اعصاب داخل آن را تحت فشار قرار می‌دهد؛ این حالت سبب فلج اعصاب جمجمه‌ای III، IV، و VI و همچنین تأثیر بر شاخه‌های افتالمیک و ماگزیلاری عصب جمجمه‌ای پنجم می‌شود (فصل ۴۵۵). برحسب وسعت آسیب عصبی، بیماران ممکن است با دیپلوپی، پتوز، افتالموپلوزی، و کاهش حس

جدول ۱-۴۰۳ تظاهرات ضایعات مربوط به توده زینی<sup>a</sup>

هیپوفیز	تظاهرات بالینی
هیپوگنادیسم	هیپو بیروئیدیسم
هیپو تیروئیدیسم	نارسایی رشد و هیپوسوماتوتروپیسم بالغین
هیپو آدرنالسم	هیپو آدرنالسم
کیاسمای بینایی	فقدان ذرک رنگ قرمز
	همی آنوبی بای تمپورال
	نقص میدان فوقانی بای تمپورال
	اسکونوما
	نابینایی
هیپوتالاموس	اختلال تنظیم دما
	اختلال اشتها و تشنگی
	چاقی
	دیابت بی مزه
	اختلالات خواب
	اختلال عملکرد رفتاری
	اختلال عملکرد انونوم
سینوس کاورنو	افتالموپلوزی، پتوز یا دیپلوپی
	کرختی صورت
لوب فرونتال	اختلال شخصیت
	فقدان بویایی (آنوسمی)
مغز	سردرد
	هیدروسفالی
	پسیکوز
	دمانس
	تشنجات همراه با خنده

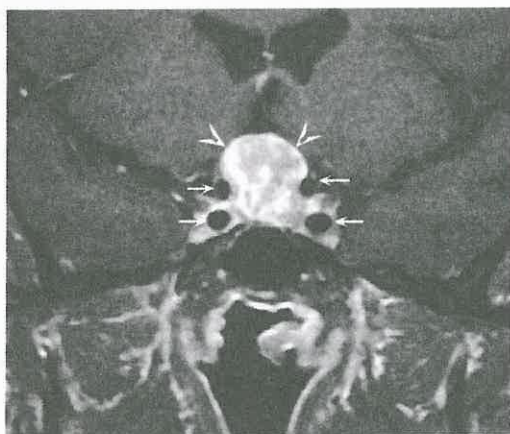
a. با اتساع توده داخل زینی، ابتدا بر بافت هیپوفیزی داخل زین فشار وارد می‌کند، و سپس معمولاً به سمت پشت تهاجم کرده و از میان سخت شامه کیاسمای بینایی را جابجا می‌کند و یا در جهات جانبی به سینوسهای کاورنو فشار وارد می‌آورد. فرسایش استخوانی بندرت رخ می‌دهد، همچنین وارد آمدن مستقیم فشار به مغز نیز نادر است. میکروآدنومها ممکن است با سردرد تظاهر کنند.

و در دوران بلوغ، ارتفاع آن ممکن است به ۱۰ تا ۱۲ میلی‌متر برسد. سطح فوقانی هیپوفیز بالغین صاف یا با اندکی تقعر است، ولی در دوران بلوغ و حاملگی، این سطح ممکن است محدب باشد که نشان‌دهنده بزرگ شدن فیزیولوژیک هیپوفیز است. ساقه هیپوفیز باید عمودی و در خط وسط باشد. CT اسکن برای تشخیص میزان تخریب استخوانی یا وجود کلسیفیکاسیون توصیه می‌شود.

قوام بافت نرم هیپوفیز قدامی در MRI اندکی ناهمگون است و تراکم سیگنال‌های آن در تصاویر برپایه T1 مشابه بافت مغز است (شکل ۱-۴۰۳). تراکم آدنوم معمولاً در تصاویر برپایه T1 کمتر از بافت طبیعی اطراف آن است، و تراکم سیگنال‌های آن در تصاویر بر پایه T2 افزایش پیدا می‌کند. محتوای زیاد فسفولیپید هیپوفیز خلفی سبب تشکیل «نقطه درخشان هیپوفیز» می‌شود.

توده‌های زینی معمولاً به‌صورت یافته‌های اتفاقی در MRI کشف می‌شوند، و اکثر آنها را آدنومهای هیپوفیز تشکیل می‌دهند (اینسیدنتالوما<sup>۱</sup>). این ضایعات کوچک را در صورتی که سبب تولید بیش از حد هورمون نشوند می‌توان با اطمینان با انجام سالیانه MRI تحت نظر گرفت و در صورتی که شواهدی از رشد آنها وجود نداشته باشد می‌توان فواصل انجام MRI را بیشتر کرد. ماکروآدنومهایی را که به‌صورت اتفاقی کشف می‌شوند باید رزکسیون کرد، چون حدود یک‌سوم آنها حالت تهاجمی پیدا کرده و یا باعث ایجاد اثرات فشاری موضعی می‌شوند. در صورتی که تولید مفرط هورمونی وجود داشته باشد، درمانهای اختصاصی طبق آنچه در ادامه می‌آید، ضرورت می‌یابند. اگر توده‌های بزرگتری ( $< 1\text{cm}$ ) یافت شوند، باید آنها را از ضایعات غیرآدنوماتو نیز افتراق داد. منزیومها غالباً با هیپرآستوز استخوانی همراه هستند؛ کرایوفارنژیومها ممکن است کلسیفیه شده و معمولاً هیپودنس هستند، درحالی‌که گلیومها در تصاویر برپایه T2 هیپردنس می‌باشند.

**ارزیابی افتالمولوژیک** از آنجا که تنه‌های اپتیک ممکن است در مجاورت توده متسع‌شونده هیپوفیز قرار داشته باشند، ارزیابی قابل تکرار میدان بینایی با استفاده از تکنیکهای پری‌متری برای تمام بیماران مبتلا به ضایعات



**شکل ۱-۴۰۳** آدنوم هیپوفیز. تصویر مقطع کروئال MRI نوع T1 پس از تجویز ماده حاجب یک توده با تشدید یکنواخت (سریکانه) را در زین ترکی و ناحیه فوق زینی نشان می‌دهد که با آدنوم هیپوفیز منطبق است؛ پیکانه‌های کوچک حدود شریانهای کاروتید را نشان می‌دهند.

صورت مراجعه کنند. گسترش به‌داخل سینوس اسفنوئید نشان می‌دهد که توده هیپوفیز کف زین ترکی را تخریب کرده است. تومورهای مهاجم همچنین بندرت ممکن است به سقف کام دست‌اندازی کرده و موجب انسداد نازوفارنکس، عفونت، و نشست CSF شوند. لوبهای تمپورال و فرونتال نیز ممکن است به ندرت مورد تهاجم تومور واقع شده و منجر به بروز تشنجات uncinate اختلالات شخصیتی، و آنوسمی گردند. درگیری مستقیم هیپوتالاموس به‌وسیله یک توده تهاجمی هیپوفیز می‌تواند باعث ایجاد عوارض مهم متابولیک، شامل بلوغ زودرس یا هیپوگنادیسم، دیابت بی‌مزه، اختلالات خواب، دیس‌ترمی، و اختلالات اشتها شود.

**MRI** به کمک تصویربرداری MRI بر پایه T1 در مقاطع سائیتال و کروئال، قبل و بعد از تجویز گادولینیوم، می‌توان غده هیپوفیز را به دقت مشاهده کرد و حدود هیپوتالاموس، ساقه هیپوفیز، بافت هیپوفیز و قناتهای فوق زینی اطراف آن، سینوسهای کاورنو، سینوس اسفنوئید، و کیاسمای اپتیک را به وضوح تشخیص داد. ارتفاع غده هیپوفیز از ۶mm در دوران کودکی تا ۸mm در بالغین متغیر است؛ در طی حاملگی

## جدول ۲-۴۰۳ آزمایشات غربالگری برای آدنومهای عملکردی هیپوفیز

آزمایش	ملاحظات
اکرومگالی	IGF-I سرم تفسیر IGF-1 نسبت به افراد شاهد با سن و جنس مشابه آزمایش تحمل گلوکز خوراکی با گرفتن نمونه‌های GH در دقیقه‌های صفر، ۳۰ و ۶۰
پرولاکتینوم	PRL سرم رد کردن مصرف دارو؛ در صورت افزایش پرولاکتین باید MRI از زین ترکی درخواست شود
بیماری کوشینگ	کورتیزول آزاد ادرار ۲۴ ساعته دگزامتازون (۱mg) در ساعت ۱۱ شب و اندازه‌گیری کورتیزول ناشتای پلاسما در ساعت ۸ صبح اطمینان از کامل و دقیق بودن نمونه ادرار در افراد طبیعی سطح کورتیزول به کمتر از ۵g/dL کاهش می‌یابد افتراق آدنوم فوق کلیوی (سرکوب ACTH) از ACTH سنجش ACTH نابجا یا بیماری کوشینگ (ACTH طبیعی یا افزایش یافته)

اختصارات: ACTH هورمون آدرنوکورتیکوترپین؛ GH، هورمون رشد؛ IGF-I، فاکتور رشد شبه انسولینی؛ MRI، تصویربرداری با تشدید مغناطیسی؛ PRL، پرولاکتین.

می‌شوند. در صورتی که بر اساس تصویر MRI شک به وجود یک آدنوم هیپوفیزی مطرح شود، ارزیابیهای هورمونی اولیه معمولاً عبارت‌اند از: (۱) اندازه‌گیری PRL پایه؛ (۲) فاکتور رشد شبه‌انسولین I (IGF)؛ (۳) کورتیزول آزاد ادراری (UFC) ۲۴ ساعته و/ یا تست مهاری شبانه دگزامتازون خوراکی (۱mg)؛ (۴) اندازه‌گیری سطوح زیر واحد آلفای FSH و LH؛ و (۵) آزمایشات عملکرد تیروئید. ارزیابیهای هورمونی دیگری نیز ممکن است بر اساس نتایج این آزمایشها ضرورت پیدا کنند. معمولاً گرفتن شرح حال قاعدگی، اندازه‌گیری سطح تستوسترون و کورتیزول ساعت ۸ صبح، و بررسی تست‌های عملکرد تیروئید، در آستانه انجام ارزیابی‌های دقیق‌تر کم کاری تیروئید، آن دسته از بیمارانی که دچار کمبود هورمون‌های هیپوفیزی بوده و پیش از انجام آزمایشات بیشتر یا عمل جراحی، نیاز به جایگزینی هورمونی دارند را مشخص می‌کند.

**ارزیابی بافت‌شناسی** رنگ-آمیزی ایمنوهیستو-شیمیایی نمونه‌های تومور هیپوفیز که از طریق جراحی ترانس‌اسفنوئیدی بدست آمده‌اند، مطالعات بالینی و آزمایشگاهی را تأیید کرده و در مواردی که مطالعات هورمونی مشکوک بوده یا تومورها فاقد عملکرد بالینی هستند یک

توده‌ای زینی که در مجاورت کیاسمای بینایی قرار دارد ضروری است (فصل ۳۹). همی‌آنوپای بای‌تمپورال که معمول در قسمت‌های فوقانی بارزتر است به صورت کلاسیک مشاهده می‌شود. دلیل این امر این است که رشته‌های سلول‌های گانگلیونی که در قسمت نازال شبکیه واقع شده‌اند، هنگام عبور از کیاسمای بینایی، نسبت به فشارهایی که به قسمت ونترال کیاسما وارد می‌آید، بسیار آسیب‌پذیرند. گهگاه همی‌آنوپای همنام از ضایعات پس از کیاسما یا نقایص مونواکولار میدان دید (ناشی از ضایعات پیش از کیاسما) نشأت می‌گیرد. تهاجم سینوس کاورنوس می‌تواند موجب دو بینی در اثر فلج عصب حرکتی چشم شود. تشخیص زود هنگام، خطر آتروفی عصب اپتیک، از دست دادن بینایی یا عدم تقارن چشم‌ها را کاهش می‌دهد.

**بررسی آزمایشگاهی** تظاهرات بالینی آدنومهای عملکردی هیپوفیز (مثل اکرومگالی، پرولاکتینوما، یا سندرم کوشینگ) ما را به سمت مطالعات آزمایشگاهی مناسب سوق می‌دهد (جدول ۲-۴۰۳). با این حال در مورد توده زینی که هیچگونه تظاهر بالینی واضحی مبنی بر تولید بیش از حد هورمون ندارد، مطالعات آزمایشگاهی در جهت تعیین ماهیت تومور و ارزیابی وجود احتمالی هیپوپیتوتارسم انجام



سبب تسهیل افتراق میان بافت طبیعی هیپوفیز و آدنوما شده و نیز به دیسکسیون میکروسکوپی تومورهای کوچکی که با MRI قابل مشاهده نیستند کمک می‌کند (شکل ۲-۴۰۳). جراحی ترانس‌اسفنوئیدی همچنین از تهاجم کرانیال و دستکاری بافت مغز که در رویکردهای جراحی ساب فرونتال لازم است جلوگیری می‌کند. تکنیکهای آندوسکوپی و تعیین محل سه‌بعدی ضمن عمل جراحی، مشاهده و دستیابی به بافت توموری را ساده‌تر کرده‌اند. در این تکنیک‌ها، مهارت جراح عامل اصلی تعیین‌کننده نتیجه است.

علاوه بر تصحیح افزایش ترشح هورمونی، جراحی هیپوفیز برای خارج کردن ضایعات توده‌ای که بر ساختمانهای اطراف فشار وارد می‌کنند نیز انجام می‌شود. رفع فشار و رزکسیون جراحی برای توده‌های هیپوفیزی در حال رشدی که با سردرد مداوم، نقائص پیشرونده میدان بینایی، فلج اعصاب کرانیال، هیدروسفالی، و گاهی خونریزی داخل هیپوفیز و آپوبلاکسی همراه هستند ضروری است. گاهی از جراحی ترانس‌اسفنوئیدی برای بیوپسی بافت هیپوفیز و تشخیص بافت‌شناسی استفاده می‌شود. در صورت امکان باید ضایعه توده‌ای هیپوفیز را به‌صورت انتخابی اکسیز یون کرد؛ بافت طبیعی را باید تنها وقتی دستکاری یا رزکسیون کرد که برای دیسکسیون مؤثر توده لازم باشد. همی‌هیپوفیزکتومی غیرانتخابی یا هیپوفیزکتومی کامل در صورتی اندیکاسیون پیدا می‌کند که هیچگونه ضایعه توده‌ای مسئول افزایش ترشح هورمون به وضوح یافت نشود، یا ضایعات چند کانونی وجود داشته باشند، یا باقیمانده بافت غیرتوموری هیپوفیز به وضوح نکروزه باشد. این روش احتمال بروز کم‌کاری هیپوفیز و نیاز مادام‌العمر به جایگزینی هورمونی را افزایش می‌دهد.

علایم فشاری موضعی که قبل از عمل جراحی وجود داشتند، از جمله نقائص میدان بینایی یا اختلال عملکرد هیپوفیز، ممکن است پس از جراحی برطرف شوند، به‌ویژه اگر مدت زیادی از ایجاد این نقائص نگذشته باشد. در مورد تومورهای بزرگ و مهاجم، برقراری تعادل مناسب میان حداکثر رزکسیون تومور و حفظ عملکرد هیپوفیز قدامی (به ویژه برای حفظ رشد و عملکرد تولیدمثلی در بیماران جوان‌تر) ضروری است، به همین ترتیب در

تشخیص بافت‌شناسی فراهم می‌آورد. گاهی برای تشخیص، ارزیابی ساختارهای این تومور با میکروسکوپ الکترونی ضرورت پیدا می‌کند.

### درمان توده‌های هیپوتالاموس، هیپوفیز؛ و سایر توده‌های زینی

**کلیات** کنترل موفقیت‌آمیز توده‌های زینی به تشخیص دقیق و نیز انتخاب شیوه‌های مناسب درمانی نیاز دارد. اکثر تومورهای هیپوفیز خوش‌خیم بوده و رشد آهسته‌ای دارند. تظاهرات بالینی در نتیجه اثرات موضعی توده و نیز سندرمهای افزایش یا کاهش ترشح هورمونی بوجود می‌آیند که مستقیماً به‌وسیله آدنوم و یا به علت درمان آن ایجاد شده‌اند. بنابراین کنترل و پی‌گیری این بیماران در تمام طول زندگی آنها ضروری است.

بهبود تکنولوژی MRI با تشدید گادولینیوم برای مشاهده هیپوفیز، پیشرفتهای جدید در جراحی ترانس‌اسفنوئیدی و رادیوتراپی استرئوتاکتیک (مثل پرتودرمانی با چاقوی گاما)، و ابداع داروهای جدید موجب بهبود کنترل و درمان تومورهای هیپوفیز شده است. اهداف درمان تومورهای هیپوفیز عبارت‌اند از طبیعی کردن ترشح بیش از حد هورمون‌های هیپوفیز، برطرف کردن نشانه‌ها و علایم سندرمهای افزایش ترشح هورمونی، و کاهش حجم یا از بین بردن توده‌های بزرگ توموری و برطرف کردن فشار ناشی از آنها بر ساختمانهای مجاور. در حین درمان باید باقیمانده عملکرد هیپوفیز قدامی را حفظ کرد، که البته گاهی خارج کردن تومور منجر به برگشت کامل عملکرد هیپوفیز می‌شود. در حالت مطلوب باید از عود آدنوم نیز جلوگیری به عمل آورد.

**جراحی از طریق استخوان اسفنوئید** رزکسیون ترانس‌اسفنوئیدی که به جای روش ترانس‌فرونتال انجام می‌شود، روش مطلوب جراحی تومورهای هیپوفیز است، به استثنای موارد نادر توده‌های مهاجم فوق زینی که در اطراف حفره میانی یا فرونتال، یا اعصاب اپتیک قرار گرفته‌اند و یا به طرف خلف و به پشت کلیووس تهاجم کرده‌اند. استفاده از میکروسکوپ در ضمن عمل جراحی

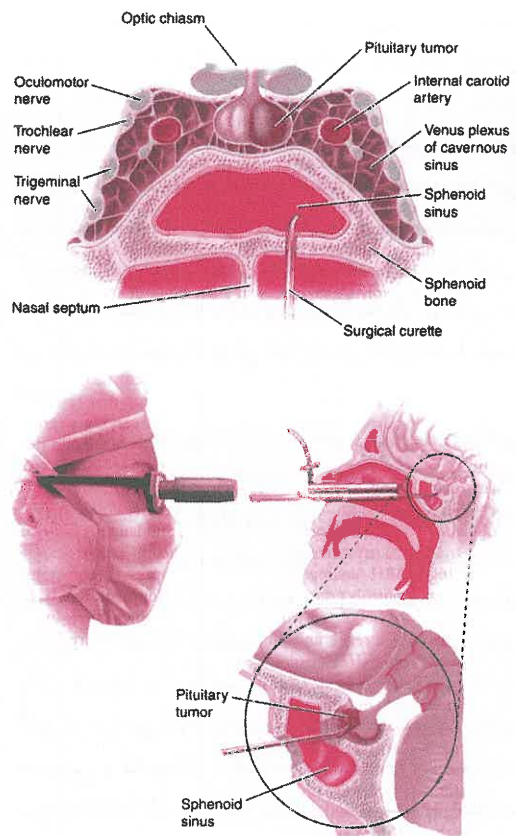


اعصاب جمجمه‌ای، سوراخ شدن سپتوم بینی، یا اختلالات بینایی نیز در ۱۰٪ بیماران دیده می‌شوند. نشت CSF در ۴٪ بیماران ایجاد می‌گردد. عوارض کمتر شایع عبارت‌اند از آسیب شریان کاروتید، از بین رفتن بینایی، آسیب هیپوتالاموس، و مننژیت. عوارض جانبی دائمی بندرت پس از جراحی میکروآدنومها بوقوع می‌پیوندند.

### پرتوتابی

از پرتوتابی به‌عنوان درمان اولیه توده‌های هیپوفیزی یا پاراسلار، و یا به‌صورت شایع‌تر، به‌صورت درمان کمکی همراه با روشهای جراحی یا طبی استفاده می‌شود. پرتوتابی مگاولتاژ کانونی با تعیین محل دقیق به‌وسیله MRI، و با استفاده از یک تشدیدکننده خطی با ولتاژ زیاد و قوس‌دهی چرخشی هم مرکز دقیق انجام می‌گیرد. یکی از عوامل مهم تعیین‌کننده دقت پرتوتابی، قرار دادن مجدد سر بیمار در جلسات مکرر درمان در وضعیت مناسب و حفظ بی‌حرکتی کامل سر وی می‌باشد. دوز کلی اشعه مورد استفاده کمتر از ۵۰ Gy (۵۰۰ rad) است که به‌صورت کسرهایی ۱۸۰ cGy (۱۸۰ rad) و به شکل منقسم در طی حدود ۶ هفته تجویز می‌شود. در روش جراحی پرتوی (رادیوسرجری) استرئوتاکتیک، یک دوز واحد بزرگ با انرژی زیاد از یک منبع کبالت ۶۰ (چاقوی گاما)، یک تشدیدکننده خطی، یا یک سیکلوترون مورد استفاده قرار می‌گیرد. اثرات درازمدت جراحی با استفاده از چاقوی گاما هنوز مشخص نشده‌اند، اما به نظر می‌رسد مشابه موارد پرتوتابی مرسوم باشد. در برخی مراکز می‌توان از پرتوی پروتون برای درمان استفاده کرد که امکان تابش دوزهای متمرکز بر روی یک ناحیه محدود را فراهم می‌آورد.

نقش پرتودرمانی در کنترل تومورهای هیپوفیز بستگی به عوامل متعددی دارد، از جمله نوع تومور، سن بیمار، و دسترسی به متخصصین جراحی یا پرتودرمانی. به علّت ظهور نسبتاً آهسته اثرات پرتوتابی، این درمان معمولاً بعد از عمل جراحی مورد استفاده قرار می‌گیرد. رادیوتراپی به‌عنوان روش کمکی جراحی، برای از بین بردن بقایای تومور و نیز به‌منظور جلوگیری از رشد مجدد تومور مورد استفاده قرار می‌گیرد. پرتوتابی تنها روش مؤثر برای از بین بردن بقایای قابل‌ملاحظه بافت توموری است که پس



**شکل ۲-۴۰۳** رزکسیون ترانس‌اسفنوئیدی توده هیپوفیز از طریق بینی.

صورتی که تومور به خارج از ناحیه زنی تهاجم کرده باشد بندرت با روش جراحی علاج‌پذیر خواهد بود؛ بنابراین جراح باید مابین خطرات و فواید رزکسیون وسیع توموری قضاوت صحیحی به عمل آورد.

**عوارض جانبی** اندازه تومور و میزان خاصیت تهاجمی آن و همچنین مهارت و تجربه جراح تا حد زیادی تعیین‌کننده میزان بروز عوارض جراحی خواهند بود. مرگ‌ومیر ناشی از عمل جراحی در حدود ۱٪ است. تا ۲۰٪ از بیماران به صورت گذرا دچار کم‌کاری هیپوفیز و دیابت بی‌مزه می‌شوند. دیابت بی‌مزه دائمی، آسیب

## توده‌های زینی

علاوه بر آندوم‌های هیپوفیزی، دیگر منشأهای توده‌های زینی می‌تواند بافت مغز، هیپوتالاموس یا هیپوفیز باشد. هر یک از این موارد ویژگی‌هایی از خود نشان می‌دهند که مربوط به محل ضایعه است، البته تظاهرات منحصر به فردی مربوط به اتیولوژی ویژه این نقص را نیز دارند.

**ضایعات هیپوتالاموس** ضایعاتی که نواحی قدامی و پره‌اپتیک هیپوتالاموس را درگیر می‌کنند موجب بروز انقباض عروقی متناقض، تاکی کاردی، و هیپرترمی می‌شوند. هیپرترمی حاد معمولاً به دلیل ضایعات خونریزی دهنده ایجاد می‌شود، ولی پوی‌کیلوترمی نیز ممکن است بوجود آید. اختلالات مرکزی تنظیم دما در نتیجه آسیب‌های هیپوتالاموس خلفی رخ می‌دهند. سندرم هیپوترمی دوره‌ای به صورت حملات ناگهانی کاهش دمای رکتوم به کمتر از  $36^{\circ}\text{C}$  ( $96^{\circ}\text{F}$ )، تعریق، اتساع عروقی، استفراغ، و برادی کاردی ظاهر می‌کند (فصل ۳۷۸). آسیب هسته‌های وِنترمودیال هیپوتالاموس به وسیله کرانیوفارنژیوم، ترومای هیپوتالاموس، یا اختلالات التهابی می‌تواند با پرخوری و چاقی همراه باشد. به نظر می‌رسد که نواحی یاد شده حاوی یک مرکز انرژی سیری هستند که در آن گیرنده‌های ملانوکورتین تحت تأثیر لپتین، انسولین، محصولات POMC، و پپتیدهای گوارشی قرار می‌گیرند (فصل ۴۱۵). پرنوشی یا کم‌نوشی نیز با آسیب گیرنده‌های اسموزی مرکزی که در هسته‌های پره‌اپتیک قرار دارند همراه می‌باشند (فصل ۴۰۴). ضایعات هیپوتالاموسی که رشد آهسته‌ای دارند می‌توانند موجب افزایش خواب آلودگی و اختلال چرخه‌های خواب و نیز چاقی، هیپوترمی، و طغیان‌های هیجانی شوند. ضایعات قسمت مرکزی هیپوتالاموس نیز می‌توانند نورونهای سمپاتیک را تحریک کرده و منجر به افزایش سطح کاتکولامینها و کورتیزول در سرم شوند. بیماران مبتلا به این ضایعات در معرض آریتمیهای قلبی، هیپرانتسینون، و اروزینوهای معده قرار دارند.

کرانیوفارنژیومها، توده‌های کیستی خوش‌خیم در ناحیه فوق زینی هستند که به شکل سردرد، نقایص میدان دید، و درجات مختلفی از کم‌کاری هیپوفیز ظاهر می‌کنند. این

از جراحی، از تومورهای فاقد عملکرد باقی مانده‌اند. در مقابل، بافتهای توموری ترشح‌کننده PRL و GH به درمان طبی پاسخ می‌دهند.

**عوارض جانبی در کوتاه‌مدت**، پرتوتابی می‌تواند موجب احساس تهوع و ضعف گذرا شود. آلپسی و ازبین‌رفتن حس چشایی و بویایی ممکن است تداوم بیشتری داشته باشند. نارسایی سنتز هورمون‌های هیپوفیز در بیمارانی که تحت پرتوتابی سر و گردن و یا هیپوفیز قرار گرفته‌اند شایع است. بیش از ۵۰٪ بیماران طی مدت ۱۰ سال دچار نارسایی ترشح GH، ACTH، TSH، و/یا گنادوتروپین می‌شوند که معمولاً ناشی از آسیب هیپوتالاموس است. بنابراین پس از پرتوتابی، پی‌گیری مادام‌العمر بیماران به وسیله بررسی ذخیره هورمون‌های هیپوفیز قدامی ضروری است. آسیب عصب اپتیک همراه با اختلال بینایی ناشی از نوریت اپتیک در حدود ۲٪ بیمارانی که تحت پرتوتابی هیپوفیز قرار گرفته‌اند گزارش شده است. در حال حاضر آسیب اعصاب کرانیال به علت اینکه دوز اشعه در هر جلسه درمان حداکثر ۲ Gy ( $200\text{ rad}$ ) و حداکثر دوز تجویز شده کمتر از ۵۰ Gy ( $5000\text{ rad}$ ) می‌باشد شایع نیست. کاربرد پرتودرمانی استرئوتاکتیک می‌تواند آسیب ساختمانهای مجاور را کاهش دهد. پرتودرمانی تومورهای هیپوفیز سبب افزایش مرگ و میر می‌شود که عمدتاً ناشی از بیماری عروق مغز است. میزان خطر تجمعی بروز یک تومور ثانویه پس از رادیوتراپی معمولی، ۱/۳٪ پس از ۱۰ سال و ۱/۹٪ پس از ۲۰ سال می‌باشد.

## درمان طبی

درمان طبی تومورهای هیپوفیز بسیار اختصاصی بوده و به نوع تومور بستگی دارد. برای پرولاکتینومها، آگونیستهای دوپامین درمان انتخابی هستند. برای آکرومگالی، آنالوگ‌های سوماتواستاتین و آنتاگونیست‌های گیرنده GH به کار می‌روند. برای تومورهای ترشح‌کننده TSH، آنالوگ‌های سوماتواستاتین و گاهی آگونیستهای دوپامین استفاده می‌گردند. تومورهای ترشح‌کننده ACTH و تومورهای فاقد عملکرد عموماً به داروها پاسخ نداده و نیاز به جراحی و/یا پرتوتابی دارند.

تومورها از بن‌بست راتکه<sup>۱</sup> منشاء می‌گیرند. این تومورها در نزدیکی ساقه هیپوفیز ایجاد شده و معمولاً به‌داخل قنات فوق زینی (سوپراسلار) گسترش می‌یابند. این تومورها غالباً بزرگ و کیستی بوده و تهاجم موضعی پیدا می‌کنند. بسیاری از آنها نسبتاً کلسیفیه شده و نمای مشخصی را در تصاویر رادیوگرافی جمجمه و تصاویر CT بوجود می‌آورند. بیش از نیمی از تمام این بیماران قبل از ۲۰ سالگی مراجعه می‌کنند و معمولاً دارای علایم افزایش فشار داخل جمجمه، از جمله سردرد، استفراغ، ادم پای، و هیدروسفالی هستند. علائم همراه عبارت‌اند از اختلالات میدان بینایی، تغییرات شخصیتی و اختلالات شناختی، آسیب اعصاب کرانیال، اشکالات خواب، و افزایش وزن. کم‌کاری هیپوفیز را می‌توان در حدود ۹۰٪ از بیماران نشان داد و دیابت بیمزه در قریب به ۱۰٪ از این بیماران رخ می‌دهد. حدود نیمی از کودکان مبتلا با عقب افتادگی رشد تظاهر می‌کنند. برای ارزیابی ساختمانهای کیستی و اجزای بافتی کرانیوفارنژیومها، MRI عموماً بهتر از CT است. CT برای مشاهده کلسیفیکاسیون‌ها و ارزیابی تهاجم به داخل سینوسها و ساختمانهای استخوانی اطراف مفید است.

درمان معمولاً شامل رزکسیون جراحی ترانس‌کرانیال یا ترانس‌اسفونوئید و سپس پرتوتابی باقیمانده تومور پس از جراحی می‌باشد. جراحی به تنهایی در کمتر از نیمی از بیماران علاج‌بخش است، علت این امر، عود در اثر چسبندگی به ساختمانهای حیاتی، یا باقی ماندن قسمت‌های کوچکی از تومور در پارانشیم مغز یا هیپوتالاموس است. هدف از جراحی، خارج کردن هر چه بیشتر تومور تا حد امکان، و بدون ایجاد عوارض خطرناک ناشی از تلاش برای خارج کردن بافت خارج از دسترس یا دارای چسبندگی شدید است. بدون پرتودرمانی، حدود ۷۵٪ از کرانیوفارنژیومها عود می‌کنند و بقای ۱۰ ساله کمتر از ۵۰٪ است. اگر رزکسیون کامل ممکن نشود، پرتودرمانی سبب بهبود بقای ۱۰ ساله به میزان ۷۰ تا ۹۰٪ می‌شود، ولی افزایش خطر بدخیمی‌های ثانویه را نیز به همراه دارد. اکثر این بیماران به جایگزینی هورمون‌های هیپوفیزی در تمام عمر احتیاج پیدا خواهند کرد. نارسایی تکاملی در مسدود شدن بن‌بست راتکه می‌تواند باعث تشکیل کیستهای راتکه شود؛ این کیستها کوچک بوده (کمتر از ۵mm) و با اپی‌تلیوم سنگفرشی مفروش شده‌اند.

کیستهای مذکور در حدود ۲۰٪ افراد در هنگام اتوپسی یافت می‌شوند. با اینکه کیستهای شکاف راتکه معمولاً رشد نمی‌کنند و غالباً به‌صورت اتفاقی کشف می‌شوند، حدود یک‌سوم آنها در افراد بالغ به‌صورت نشانه‌های فشاری، دیابت بی‌مزه، و هیپرپرولاکتینمی ناشی از فشار بر ساقه هیپوفیز تظاهر می‌نمایند. بندرت ممکن است هیدروسفالی ایجاد شود. تشخیص این بیماری با مشاهده جدار کیست در MRI قبل از عمل جراحی مطرح می‌گردد، که به این ترتیب این ضایعات از کرانیوفارنژیومها افتراق داده می‌شوند. محتویات کیست‌ها از یک مایع شبیه به CSF تا مواد موکوییدی متفاوت هستند. کیستهای آراکنوئید نادر بوده و تصویر MRI آنها تراکم مشابهی با مایع مغزی نخاعی دارد.

کوردومهای زینی<sup>۲</sup> معمولاً به‌صورت سائیدگی استخوان کلیوس، تهاجم موضعی، و گاهی کلسیفیکاسیون تظاهر می‌کنند. ممکن است بافت طبیعی هیپوفیز در MRI دیده شود، که به این ترتیب کوردومها از آدنومهای مهاجم هیپوفیز افتراق داده می‌شوند. با آسیب‌رسانی سوزنی ظریف مواد موسینی بدست می‌آیند.

ممکن است افتراق منژیومهایی که از ناحیه زینی منشاء می‌گیرند از آدنومهای بدون عملکرد هیپوفیز مشکل باشد. منژیومها نوعاً در MRI تقویت می‌شوند و ممکن است شواهدی از کلسیفیکاسیون یا سائیدگی استخوانی را نشان دهند. منژیومها ممکن است باعث ایجاد علائم فشاری شوند.

هیستوسیتوز X شامل انواعی از سندرمهایی است که با کانونهای گرانولومهای اتوزینوفیلی همراه هستند. دیابت بی‌مزه، اگزوفتالمی، و ضایعات لیتیک کنده شده استخوانی (بیماری هند شولر کریستین<sup>۳</sup>) با ضایعات گرانولوماتوی قابل مشاهده در MRI همراه بوده و نیز یک راش پوستی مشخص در ناحیه آگزیلاری وجود دارد. بندرت ممکن است ساقه هیپوفیز هم درگیر شده باشد.

1- Rathke's pouch

2- Sella chordomas

3- Hand-Schüller-Christian disease

اکثراً با دیابت بی‌مزه و فقدان بینایی همراه بوده و بندرت متاستاز می‌دهند. ژرمینومها کارسینومهای رویانی، تراتومها و کوریوکارسینومها نیز ممکن است از نواحی مجاور زینی منشأ گرفته و hCG تولید کنند. این تومورهای سلول زایا به‌صورت بلوغ زودرس، دیابت بی‌مزه، نقائص میدان بینایی، و اختلالات تشنگی تظاهر می‌کنند. بسیاری از این بیماران دچار کمبود GH بوده و قد کوتاهی دارند.

### آدنومهای هیپوفیز و سندرم‌های افزایش ترشح هورمون

آدنومهای هیپوفیز شایع‌ترین علت بروز سندرمهای افزایش و کاهش ترشح هورمون‌های هیپوفیزی در بالغین به شمار می‌روند. این تومورها تقریباً ۱۵٪ تمام نئوپلاسمای داخل جمجمه را شامل می‌شوند و میزان بروز آنها حدود ۸۰ مورد در هر ۱۰۰ هزار نفر است. حدود یک چهارم تمام غده‌های هیپوفیز در هنگام اتوپسی دارای میکروآدنومهایی (با قطر کمتر از ۱۰mm) هستند که هیچ‌گونه نشانه‌ای نداشته‌اند. به همین ترتیب تصویربرداری از هیپوفیز در حداقل ۱۰٪ از افراد طبیعی ضایعات کوچکی را در هیپوفیز نشان می‌دهد که هیچ نشانه و علامت بالینی ندارند.

**پاتوژنز** آدنومهای هیپوفیز نئوپلاسمای خوش‌خیمی هستند که منشأ آنها یکی از پنج نوع سلول موجود در هیپوفیز قدامی است. فنوتیپ بالینی و بیوشیمیایی آدنومهای هیپوفیز بستگی به نوع سلول منشأ آنها دارد. بنابراین تومورهایی که از سلول‌های لاکتوتروپ (PRL)، سوماتوتروپ (GH)، کورتیکوتروپ (ACTH)، تیروتروپ (TSH)، یا گنادوتروپ (FSH, LH) مشتق شده‌اند هر کدام هورمون‌های مربوط به خود را بیش از حد ترشح می‌کند (**جدول ۳-۴۰۳**). تومورهای چند هورمونی ترکیب‌های مختلفی از هورمون‌های GH, PRL, TSH, ACTH، و زیرواحدهای  $\alpha$  یا  $\beta$  هورمون‌های گلیکوپروتئینی را تولید می‌کنند؛ این تومورها ممکن است با روشهای دقیق ایمنی سلولی شیمیایی تشخیص داده شده و یا به صورت سندرم‌های بالینی که ویژگی‌های چندین نوع از این سندرم‌های افزایش ترشح هورمون را دارند، نمایان گردند. از

ریه، دستگاه گوارش، پستان، و سایر تومورها به هیپوفیز باشد. حدود نیمی از متاستازهای هیپوفیز از کانسر پستان منشأ می‌گیرند؛ و حدود ۲۵٪ بیماران مبتلا به کانسر متاستاتیک پستان دارای چنین متاستازهایی هستند. بندرت، گرفتاری ساقه هیپوفیز منجر به نارسایی هیپوفیز قدامی می‌شود. افتراق یک ضایعه متاستاتیک در MRI از آدنوم مهاجم هیپوفیزی مشکل است؛ به این منظور ممکن است بررسی بافت‌شناسی بافت توموری اکسیژین شده لازم باشد. لنفومها، لوکمیها، و پلاسماسیتومهای اولیه یا متاستاتیک نیز ممکن است در ناحیه زینی ایجاد شوند.

هامارتومها و گانگلیوسیستمهای هیپوتالاموس ممکن است از آستروسیتها، الیگودندروسیتها، و نورونها با درجات تمایز متفاوت منشأ بگیرند. این تومورها می‌توانند موجب تولید بیش از حد نوروپیتیدهای هیپوتالاموسی نظیر GHRH, GnRH، و CRH شوند. در تومورهای مولد GnRH، کودکان مبتلا با بلوغ زودرس، تأخیر سایکوموتور، و تشنجات همراه با خنده تظاهر می‌کنند. درمان طبی هامارتومهای مولد GnRH با آنالوگهای طول‌الای اثر GnRH، به شکل مؤثری ترشح گنادوتروپینها را مهار کرده و روند بلوغ زودرس را کنترل می‌نماید. بندرت ممکن است هامارتومها با ناهنجاری‌های جمجمه‌ای صورتی؛ مقعد سوراخ نشده؛ اختلالات قلبی، کلیوی، و ریوی؛ و نارسایی هیپوفیز همراه باشند (سندرم پالیستر هال<sup>۱</sup>)؛ این سندرم به دلیل بروز جهش‌هایی در انتهای کربوکسی ژن *GLI3* رخ می‌دهد. هامارتومهای هیپوتالاموس غالباً در مجاورت هیپوفیز قرار دارند و ممکن است افتراق آنها به‌وسیله MRI قبل از عمل جراحی غیرممکن باشد. مشاهدۀ علایم بافت‌شناسی دال بر وجود نورونهای هیپوتالاموس در بافت رزکسیون شده توسط جراحی ترانس‌اسفونوئید، ممکن است اولین نشانه ضایعه اولیه هیپوتالاموس باشد.

گلیومهای هیپوتالاموس و گلیومهای اپتیک عمدتاً در دوران کودکی رخ داده و معمولاً به‌صورت فقدان بینایی تظاهر می‌کنند. تومورهای بالغین خاصیت تهاجمی بیشتری دارند؛ حدود یک‌سوم این تومورها با نوروفیبروماتوز همراه هستند.

تومورهای سلول زایای مغز ممکن است در ناحیه زینی تشکیل شوند. این تومورها شامل دیس‌ژرمینومها هستند که



جدول ۳-۴۰۳ طبقه‌بندی آدنومهای هیپوفیز<sup>a</sup>

منشأ سلول‌های آدنوم	هورمون تولید شده	سندرم بالینی
لاکتوتروپ	PRL	هیپوگنادیسم، گالاکتوره
گنادوتروپ	LH, FSH, زیر واحد‌ها	بدون علامت یا هیپوگنادیسم
سوماتوتروپ	GH	آکرومگالی / زیگانتیسم
کورتیکوتروپ	ACTH	بیماری کوشینگ
مخلوط سلول‌های هورمون رشد و پرولاکتین	PRL, GH	آکرومگالی، هیپوگنادیسم، گالاکتوره
سابر سلول‌های چندهورمونی	هر کدام از هورمون‌ها	مخلوط
سلول بنیادی اسیدوفیل	GH, PRL	هیپوگنادیسم، گالاکتوره، آکرومگالی
ماموسوماتوتروپ	GH, PRL	هیپوگنادیسم، گالاکتوره، آکرومگالی
تیروتروپ	TSH	تیروتوکسیکوز
سلول خنثی	هیچ	نارسانی هیپوفیز
اونکوستوم	هیچ	نارسانی هیپوفیز

a. تومورهای ترشح‌کننده هورمون به ترتیب کاهش شیوع فهرست شده‌اند. تمام تومورها می‌توانند موجب بروز اثرات فشاری موضعی شوند، این اثرات عبارتند از: اختلالات بینایی، فلج اعصاب کرانیال، و سردرد.

تقریباً تمام آدنومهای هیپوفیز منشأ منوکلونال دارند؛ این امر نشان‌دهنده بروز یک یا چند موتاسیون سوماتیک است که سبب ایجاد خاصیت انتخابی رشد در این سلول‌ها می‌شود. مطلب دیگری که نشان‌دهنده این منشأ کلونال است، این است که رزکسیون جراحی کامل آدنومهای کوچک هیپوفیز معمولاً باعث علاج کامل افزایش ترشح هورمونی می‌گردد. با این وجود هورمون‌های هیپوتالاموسی مانند GHRH یا CRH علاوه بر نقش تنظیمی که بر روی هورمون‌های هیپوفیز اعمال می‌کنند، باعث تشدید فعالیت میتوزی در سلول‌های هدف خود در هیپوفیز نیز می‌شوند. بنابراین بیماران که دارای تومورهای نادر شکمی یا سینه‌ای هستند که به‌صورت نابجا GHRH یا CRH تولید می‌کنند، ممکن است با هیپرپلازی سلول‌های سوماتوتروپ یا کورتیکوتروپ و افزایش ترشح GH یا ACTH تظاهر نمایند.

چند عامل اتیولوژیک ژنتیکی در بروز تومورهای هیپوفیزی نقش دارند. پاتوژنز موارد تک‌گیر آکرومگالی به‌عنوان نمونه‌ای از نحوه تشکیل تومور اطلاعات ویژه‌ای را بدست می‌دهد. GHRH پس از اتصال به گیرنده سوماتوتروپ جفت شده با پروتئین G، از AMP حلقوی به‌عنوان پیامبر دوم استفاده کرده و سبب تحریک ترشح GH

نظر مورفولوژی این تومورها ممکن است از یک نوع سلول واحد که چند نوع فعالیت ترشحی دارد منشأ گرفته و یا حاوی سلول‌هایی باشند که در داخل یک تومور دارای عملکردهای مرکبی هستند.

تومورهایی که از نظر هورمونی فعال هستند با ترشح خودمختار هورمون و کاهش پاسخ‌دهی به مسیرهای فیزیولوژیک مهارکننده طبیعی مشخص می‌شوند. تولید هورمون همیشه با اندازه تومور ارتباط ندارد. آدنومهای کوچکی که هورمون ترشح می‌کنند ممکن است اختلالات بالینی قابل‌ملاحظه‌ای ایجاد نمایند، درحالی‌که آدنومهای بزرگتری که هورمون کمتری تولید می‌نمایند ممکن است از نظر بالینی مخفی مانده و تشخیص داده نشوند (البته در صورتی که اثرات فشاری در دستگاه اعصاب مرکزی ایجاد نکنند). حدود یک‌سوم تمام آدنومها از نظر بالینی فاقد عملکرد بوده و هیچ سندرم افزایش ترشح خاص بالینی ایجاد نمی‌کنند. اکثر این آدنومها از سلول‌های گنادوتروپ منشأ گرفته و ممکن است زیرواحد‌های  $\alpha$  و  $\beta$  هورمون‌های گلیکوپروتئینی را به مقادیر اندک و یا بندرت گنادوتروپینهای کامل را ترشح کنند. کارسینومهای حقیقی هیپوفیز که متاستازهای ثابت شده خارج جرمه‌ای داشته باشند بسیار کمیاب هستند.



نئوپلازیهای متعدد اندوکراین (MEN) نوع 1 یک سندرم اتوزوم غالب است که عمدتاً به صورت استعداد ژنتیکی برای ابتلا به آدنومهای پاراتیروئید، جزایر پانکراس، و هیپوفیز مشخص می‌گردد (فصل ۴۰۸). MEN-1 به علت بروز موتاسیونهای غیرفعال‌کننده رده ژایا در *MENIN* بوجود می‌آید، *MENIN* یک ژن سرکوب‌کننده تومور است که به صورت سرشتی بروز یافته و بر روی کروموزوم 11q13 قرار دارد. فقدان حالت هتروزیگوتی یا بروز یک موتاسیون سوماتیک در آل دیگر *MENIN* که طبیعی باقی مانده است، منجر به تشکیل تومور می‌شود. حدود نیمی از این بیماران دچار پرولاکینوم می‌شوند؛ آکرومگالی و سندرم کوشینگ با شیوع کمتری رخ می‌دهند.

سندرم کارنی<sup>۱</sup> به صورت پیگمانتاسیون لکه‌ای پوست، میگزومها، و تومورهای اندوکرینی نظیر آدنومهای بیضه، آدرنال، و هیپوفیز مشخص می‌شود. آکرومگالی در حدود ۲۰٪ بیماران رخ می‌دهد. گروهی از این بیماران دارای جهش‌هایی در زیر واحد تنظیمی  $R1\alpha$  پروتئین کیناز *A* (*PRKARIA*) هستند.

سندرم مک کیون آلبرایت<sup>۲</sup> شامل دیس پلازی فیبروی پلی‌استوتیک<sup>۳</sup>، لکه‌های پیگمانته پوستی، و انواعی از اختلالات اندوکراین، از قبیل آکرومگالی، آدنومهای آدرنال، و عملکرد خودمختار تخمدان می‌باشد (فصل ۴۲۶). افزایش ترشح هورمون ناشی از تولید ذاتی AMP حلقوی است که به علت غیرفعال شدن خاصیت GTPase در  $G\alpha$  رخ می‌دهد. موتاسیونهای  $G\alpha$  در مراحل پس از تشکیل زیگوت بوقوع می‌پیوندند، در نتیجه بروز این موتاسیونها الگوی موزائیکی خواهد داشت.

آکرومگالی فامیلی اختلال نادر است که در آن اعضای خانواده ممکن است به صورت آکرومگالی یا ژیگانتیسم تظاهر نمایند. مشاهده شده است که گروهی از خانواده‌های مستعد به تومورهای هیپوفیزی خانوادگی (به ویژه آکرومگالی) دارای جهش‌هایی در ژن *AIP*<sup>۴</sup> هستند؛ این ژن پروتئینی به همین نام را کد می‌کند.

و تزاید سلول‌های سوماتوتروپ می‌گردد. گروهی از تومورهای هیپوفیزی ترشح‌کننده GH (حدود ۳۵٪) دارای موتاسیونهای تک‌گیری در  $G\alpha$  هستند ( $Cys \leftarrow Arg201$ ) یا His ؛  $Gln227 \leftarrow Arg$ ). این موتاسیونها باعث مهار فعالیت ذاتی GTPase شده و در نتیجه سبب افزایش سرشتی AMP حلقوی، القای Pit-1، و فعال شدن پروتئین اتصالی عنصر پاسخ دهنده به AMP حلقوی (CREB) می‌گردند و به این ترتیب باعث پیشبرد تکثیر سلول‌های سوماتوتروپ و ترشح GH می‌شوند.

فقدان حالت هتروزیگوتی (LOH) که به طور مشخص در تعدادی از کروموزومهای ماکروآدنومهای بزرگ یا مهاجم شناسایی شده‌اند، نشان می‌دهد که در حدود ۲۰٪ از تومورهای تک‌گیر هیپوفیز، ژن‌های سرکوب‌کننده تومور در این لکوس‌ها قرار دارند. این تومورها عبارتند از: آدنومهای تولیدکننده GH، PRL، و ACTH و بعضی از تومورهای فاقد عملکرد. در بیشتر این آدنومها، اختلال در چرخه سلولی برخی رده‌های خاص سلولی همراه با افزایش سطح مهارکننده‌های CDK دیده می‌شود.

شواهد قطعی وجود دارند که نشان‌دهنده نقش فاکتور رشد در پیشبرد پرولیفراسیون تومورهای هیپوفیزی می‌باشند. فاکتور رشد اساسی فیبروبلاست (bFGF) به میزان فراوان در هیپوفیز وجود داشته و سبب تحریک میتوز سلول‌های هیپوفیزی می‌شود. در حالی که پیام‌دهی گیرنده EGF هم موجب افزایش ساخت هورمون و هم تکثیر سلولی می‌شود. سایر فاکتورهایی که در شروع و پیشبرد تومورهای هیپوفیز نقش دارند عبارت‌اند از فقدان مهار فیدبکی منفی (چنانکه در هیپوگنادیسم یا هیپوتیروئیدی اولیه دیده می‌شود) و آنژیوژن پاراکرین یا به واسطه استروژن. ویژگیهای رشدی و رفتار نئوپلاستیک همچنین ممکن است تحت تأثیر چند انکوژن فعال شده، از جمله *RAS* و ژن تغییر شکل دهنده تومور هیپوفیز (*PTTG*) یا غیرفعال شدن ژن‌های سرکوب‌کننده رشد مانند *MGG3* قرار بگیرند.

### سندرمهای ژنتیکی همراه با تومورهای هیپوفیز

چند سندرم فامیلی با تومورهای هیپوفیز همراه بوده و مکانیسمهای ژنتیکی بعضی از این سندرمها نیز مشخص شده است (جدول ۴-۴۰۳).

1- Carney Syn.

2- Mc Cune-Albright Syn.

3- Polyostotic fibrous dysplasia

4- Aryl hydrocarbon receptor interacting protein

جدول ۴-۴۰۳ سندرم‌های تومور هیپوفیز خانوادگی	
تظاهرات بالینی	ژن جهش یافته
هیپرپاراتیروئیدی تومورهای نورواندوکراین بانکراسی کارسینومهای پیشین روده آدنومهای آدرنال ضایعات پوستی آدنومهای هیپوفیز (۴۰٪)	نئوبلازی‌های متعدد اندوکراین ۱ (MEN1) <i>MEN1</i> (۱۱q۱۳)
هیپرپاراتیروئیدی آدنومهای هیپوفیز سایر تومورها	نئوبلازی‌های متعدد اندوکراین ۴ (MEN4) <i>CDKN1B</i> (۱۲q۱۳)
آدنوم‌ها و هیپرپلازی هیپوفیز (۱۰٪) میکسوم‌های دهلیزی شوانوماها هیپرپلازی آدرنال لنتیگین‌ها (lentigenes)	کمپلکس کارنی <i>PRKAR1A</i> (۱۷q۲۳-۲۴)
اکرومگالی / زیگانیسم (حدود ۱۵٪ از خانواده‌های منلا)	آدنومهای هیپوفیزی خانوادگی <i>AIP</i> (۱۱q۱۳/۲)

خفیفی همراه است که احتمالاً ناشی از تشدید جبرانی ترشح TRH است.

ضایعات ناحیه هیپوتالاموس هیپوفیز که سنتز دوپامین در هیپوتالاموس را مختل می‌کنند، و یا موجب اختلال جریان خون باب یا پاسخ سلول‌های لاکتوتروپ می‌شوند نیز با هیپرپرولاکتینمی همراه هستند. بنابراین تومورها، کیست‌ها، اختلالات ارتشاحی، و آسیب ناشی از اشعه در هیپوتالاموس موجب افزایش سطح PRL می‌شوند که معمولاً در حد ۳۰ تا  $100 \mu\text{g/L}$  می‌باشد. آدنومهای چند هورمونی (از جمله تومورهای مولد GH و ACTH) ممکن است به‌صورت مستقیم PRL را نیز بیش از حد ترشح کنند. توده‌های هیپوفیز، نظیر تومورهای هیپوفیزی که فاقد عملکرد بالینی هستند ممکن است بر ساقه هیپوفیز فشار وارد کرده و سبب بروز هیپرپرولاکتینمی شوند.

مهار یا اختلال عملکرد گیرنده‌های دوپامینی به واسطه داروها یکی از علل شایع هیپرپرولاکتینمی است (جدول ۴۰۳-۵ را ببینید). بنابراین داروهای ضد پسیکوز و ضد افسردگی از علل نسبتاً شایع هیپرپرولاکتینمی خفیف به شمار می‌روند. در اکثر بیمارانی که ریسپریدون دریافت

## هیپرپرولاکتینمی

**ایپولوزی** هیپرپرولاکتینمی شایع‌ترین سندرم افزایش ترشح هورمونی هیپوفیز در مردان و زنان است. آدنومهای هیپوفیزی ترشح‌کننده PRL (پرولاکتینوما) شایع‌ترین علت افزایش سطح PRL به بیش از  $200 \mu\text{g/L}$  می‌باشند (به ادامه مطلب توجه نمایید). شدتهای کمتر افزایش PRL نیز ممکن است به دلیل میکروپرولاکتینوماها بوجود آیند، ولی بیشتر ناشی از اثر داروها، فشار بر ساقه هیپوفیز، هیپوتیروئیدی، یا نارسایی کلیوی هستند (جدول ۵-۴۰۳).

حاملگی و شیردهی علل مهم فیزیولوژیک هیپرپرولاکتینمی به شمار می‌روند. هیپرپرولاکتینمی که در هنگام خواب ایجاد می‌گردد یک ساعت پس از بیدار شدن به حالت طبیعی برمی‌گردد. تحریک نوک پستان و ارگاسم جنسی نیز می‌توانند باعث افزایش PRL شوند. تحریک یا ترومای دیواره قفسه سینه (شامل جراحی قفسه صدری و هریس زوستر) با فعال کردن قوس رفלקسی مکیدن باعث ایجاد هیپرپرولاکتینمی می‌شوند. نارسایی مزمن کلیوی به علت کاهش کلیرنس محیطی PRL سبب بالا رفتن سطح آن می‌گردد. هیپوتیروئیدی اولیه نیز با هیپرپرولاکتینمی

I. افزایش ترشح فیزیولوژیک	IV. اختلالات سیستمیک
حاملگی	نارسایی مزمن کلیوی
شیردهی	هیپوتیروئیدی
تحریک جدار سینه	سیروز
خواب	بارداری کاذب (Pseudocyesis)
استرس	تشنجات صرعی
II. تخریب ساقه هیپوتالاموس - هیپوفیز	V. افزایش ترشح ناشی از داروها
تومورها	مسدودکننده‌های گیرنده دوبامین
کراسوفارنژوم	آنتی‌سایکوتیک‌های آنتیپسیک: ریسپریدون
گسترش توده هیپوفیزی به ناحیه فوق زینی	فنتیازینها: کلربرومازین، پرفنازین
مننژیوم	بوتیروفونوها: هالوپریدول
دیس ژرمینوم	تیوکسانتینها
متاستازها	متوکلورامید
زین خالی	مهارکننده‌های سنتز دوبامین
هیپوفیزیت لنفوسیتی	آلفامتیل دوبا
آدنوم همراه با فشار بر ساقه هیپوفیز	تخلیه‌کننده‌های کانکولامینی
گرانولوماها	رزربین
کیست رانکه	اپیانها
پروتوتابی	آناگون‌نیست‌های H <sub>2</sub>
تروما	سایمتیدین، رانی‌تیدین
قطع ساقه هیپوفیز	ایمی‌پرامین‌ها
جراحی فوق زینی	آمی‌تریپ‌تیلین، آموکسایین
III. افزایش ترشح هیپوفیزی	مهارکننده‌های بازجذب سروتونین
پرولاکتینوم	فلواکستین
آکرومگالی	مهارکننده‌های کانال کلسیم
	ورابامیل
	استروژن‌ها
	TRH

**توجه:** هیپرپرولاکتینمی  $< 200 \mu\text{g/L}$  تقریباً همیشه نشان‌دهنده وجود یک آدنوم هیپوفیزی ترشح‌کننده پرولاکتین است. قبل از ارزیابیهای گسترده، باید علل فیزیولوژیک، هیپوتیروئیدی، و هیپرپرولاکتینمی ناشی از داروها را بررسی و رد کرد.

می‌روند. در صورتی که هیپرپرولاکتینمی قبل از منارک ایجاد شود، آمنوره اولیه بروز خواهد کرد. ولی اکثراً هیپرپرولاکتینمی در مراحل بعدی زندگی ایجاد شده و منجر به اولیگوآموره و نهایتاً آمنوره خواهد شد. در صورت تداوم هیپرپرولاکتینمی، تراکم مواد معدنی استخوان در مهره‌ها در مقایسه با افراد کنترل هم سن کاهش پیدا می‌کند، به‌ویژه در صورتی که با هیپواستروژنمی بارز همراه باشد. گالاکتوره در حدود ۸۰٪ زنان مبتلا به هیپرپرولاکتینمی وجود دارد. با

می‌کنند سطوح PRL بالا و گاهی بیشتر از  $200 \mu\text{g/L}$  است. متیل‌دوپا سنتز دوبامین را مهار کرده و ورابامیل ترشح آن را بلوک می‌نماید، و هر دو منجر به بروز هیپرپرولاکتینمی می‌شوند. عوامل هورمونی که موجب ترشح PRL می‌شوند عبارت‌اند از استروژن‌ها و TRH.

**تظاهرات و تشخیص** آمنوره، گالاکتوره، و نازایی مهم‌ترین علائمی هیپرپرولاکتینمی در زنان به شمار

برای هیپوتیروئیدی؛ قطع مصرف یک دارو؛ درمان پرولاکتینوم).

**بررسی‌های آزمایشگاهی** برای بررسی افزایش ترشح پرولاکتین باید مقادیر پایه و ناشتای PRL را در هنگام صبح اندازه‌گیری کرد (که در حالت طبیعی کمتر از  $20 \mu\text{g/L}$  است). ممکن است با نتایج مثبت کاذب یا منفی کاذب برخورد نماییم. در بیمارانی که سطح PRL افزایش بسیار زیادی یافته است (بیشتر از  $1000 \mu\text{g/L}$ )، به علت اشکالات روش اندازه‌گیری ممکن است نتایج حاصله به‌صورت کاذبی پایین باشند؛ دقیق کردن نمونه‌ها برای ارزیابی دقیق این مقادیر زیاد ضروری است. افزایش کاذب مقدار PRL ممکن است ناشی از وجود اشکال تجمع‌ی آن در گردش خون باشد که معمولاً از نظر بیولوژیک غیرفعال هستند (ماکروپرولاکتینمی). با اندازه‌گیری سطح TSH و  $T_4$  باید احتمال وجود هیپوتیروئیدی را بررسی و رد کرد.

#### هیپرپرولاکتینمی

#### درمان

درمان هیپرپرولاکتینمی بستگی به علت افزایش سطح PRL دارد. با این حال صرف نظر از علت آن، درمان باید در جهت طبیعی کردن اندازه PRL انجام شود تا به این ترتیب اثرات مهای PRL بر عملکرد گنادها از میان برود، گالاکتوره برطرف شود، و تراکم مواد معدنی استخوان حفظ گردد. آگونیستهای دوپامین برای درمان بسیاری از علل متفاوت هیپرپرولاکتینمی صرف نظر از علت ایجاد آن مؤثر می‌باشند (به قسمت «درمان پرولاکتینوم» در ادامه مبحث توجه کنید).

اگر بیمار دارویی مصرف می‌کند که علت شناخته شده هیپرپرولاکتینمی است، باید در صورت امکان مصرف آن قطع گردد. برای بیمارانی روانپزشکی که به داروهای نورولپتیک احتیاج دارند، تنظیم دوز این داروها یا اضافه کردن یک آگونیست دوپامین می‌تواند به طبیعی کردن سطح پرولاکتین و برطرف کردن علائم دستگاه تولیدمثلی کمک کند. با این حال آگونیستهای دوپامین به‌ویژه در دوزهای زیاد گاهی سبب وخیم‌تر شدن مشکل روانی زمینه‌ای می‌شوند. در بیمارانی مبتلا به هیپوتیروئیدی پس

اینکه گالاکتوره معمولاً دوطرفه و خودبخودی است، ولی ممکن است یک طرفه باشد و یا تنها با تحریک و فشار دست ترشحات آن خارج شود. همچنین ممکن است بیماران از افزایش وزن، کاهش لیبدو، و هیرسوتیسم خفیف شکایت داشته باشند.

در مردان مبتلا به هیپرپرولاکتینمی، کاهش میل جنسی، ناباروری، یا اختلال بینایی (به دلیل فشار بر عصب بینایی) از جمله علایم معمول اولیه به شمار می‌روند. مهار گنادوتروپین‌ها سبب کاهش تستوسترون، ناتوانی جنسی، و اولیگواسپرمی می‌شود. گالاکتوره حقیقی در مردان مبتلا به هیپرپرولاکتینمی ناشایع است. در صورت تداوم این اختلال، اثرات ثانویه هیپوگنادیسم بروز خواهند کرد، از جمله استئوپنی، کاهش توده عضلانی، و کاهش رشد موهای صورت.

تشخیص هیپرپرولاکتینمی ایدیوپاتیک با رد علل شناخته شده هیپرپرولاکتینمی همراه با تصویر طبیعی MRI هیپوفیز مطرح می‌گردد. بعضی از این بیماران ممکن است میکروآدنومهای کوچکی داشته باشند که از حد حساسیت MRI کمتر باشد (تقریباً  $2\text{mm}$ ).

#### گالاکتوره

گالاکتوره عبارت است از ترشح نامتناسب مایع حاوی شیر از پستان، و هنگامی غیرطبیعی تلقی می‌شود که بیشتر از ۶ ماه پس از زایمان یا قطع شیردهی همچنان باقی بماند. گالاکتوره پس از زایمان همراه با آمنوره اختلال خود محدودشونده‌ای است که معمولاً با افزایش متوسط سطح PRL همراه است. گالاکتوره ممکن است خودبخود رخ دهد و یا پس از فشار دادن نوک پستان ایجاد شود. هم در مردان و هم در زنان، گالاکتوره ممکن است از نظر رنگ و قوام متنوع باشد (شفاف، شیری، یا خونی) و یک طرفه یا دوطرفه باشد. ماموگرافی یا سونوگرافی در صورت خونی بودن ترشحات ضرورت دارد (مخصوصاً اگر فقط از یک نیل باشد)، چون ممکن است ناشی از سرطان پستان باشد. گالاکتوره معمولاً با هیپرپرولاکتینمی ناشی از علل فهرست شده در جدول ۴۰۳-۵، همراه است. به طور تقریبی در یک سوم از بیماران، گالاکتوره با آکرومگالی همراه است. درمان گالاکتوره معمولاً شامل درمان اختلال زمینه‌ای است (مثل جایگزینی  $T_4$



تبدیل می‌شوند.

**تظاهرات و تشخیص** زنان مبتلا معمولاً با مشکل آمنوره، نازایی، و گالاتوره تظاهر می‌کنند. اگر تومور به خارج از زین ترکی گسترش پیدا کند، ممکن است نقائص میدان بینایی یا سایر اثرات ناشی از توده بروز پیدا کنند. مردان مبتلا غالباً با ناتوانی جنسی، فقدان میل جنسی، ناباروری، یا نشانه‌های فشار بر CNS از قبیل سردرد و نقائص بینایی تظاهر می‌کنند. پس از رد علل دارویی و فیزیولوژیک هیپرپرولاکتینمی (جدول ۵-۴۰۳ را ببینید)، زمانی که سطح PRL به بیش از  $200 \mu\text{g/L}$  برسد، تشخیص احتمالاً پرولاکتینوم خواهد بود. سطوح PRL کمتر از  $100 \mu\text{g/L}$  ممکن است در نتیجه میکروآدنومها، سایر ضایعات زینی که مهار دوپامینی را کاهش می‌دهند، یا علل غیرنئوپلاستیک هیپرپرولاکتینمی بوجود آیند. به همین دلیل در تمام بیماران مبتلا به هیپرپرولاکتینمی، باید MRI انجام شود. توجه به این نکته مهم است که هیپرپرولاکتینمی ناشی از اثرات فشاری توده‌های با منشأ غیر از سلول‌های لاکتوتروپ نیز به‌وسیله درمان با آگونیستهای دوپامینی برطرف می‌شود، هرچند که این درمان ممکن است اندازه توده را کاهش ندهد. بنابراین مهار PRL به‌وسیله آگونیستهای دوپامین، ضرورتاً نشان دهنده وجود پرولاکتینوم نیست.

### درمان پرولاکتینوم

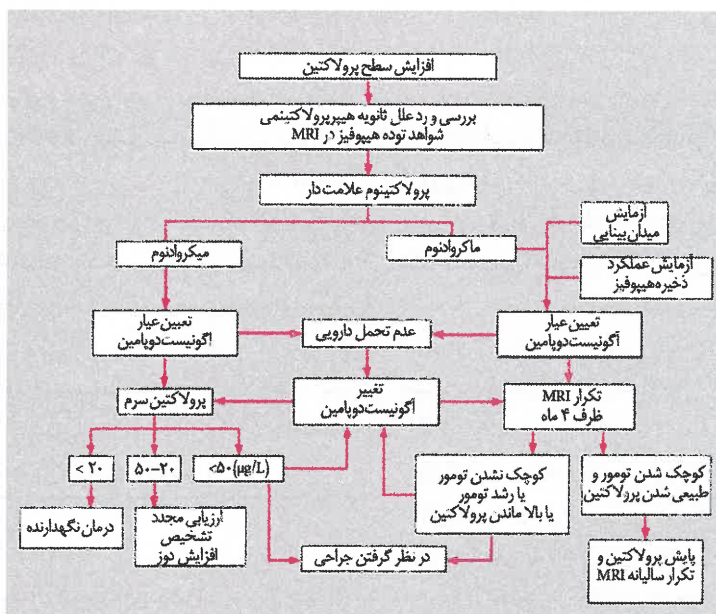
چون میکروآدنومها بسیار بندرت به ماکروآدنوم تبدیل می‌شوند، در صورتی که بیمار بدون علامت بوده و تمایل به بارداری نیز نداشته باشد، ممکن است به هیچ درمانی نیاز نباشد. این بیماران را باید با اندازه‌گیری منظم و متوالی سطح PRL و همچنین انجام MRI تحت نظر گرفت. در مورد میکروآدنومهای علامت‌دار، اهداف درمانی عبارت‌اند از کنترل هیپرپرولاکتینمی، کاهش اندازه تومور، برقراری چرخه قاعدگی و قدرت باروری، و برطرف کردن گالاتوره. آگونیستهای دوپامین را باید به گونه‌ای تجویز کرد که حداکثر مهار PRL و برقراری عملکرد تناسلی را باعث شوند (شکل ۳-۴۰۳). طبیعی شدن سطح PRL نشان‌دهنده کاهش اندازه تومور نیست. با این حال کاهش

از جایگزینی کافی هورمون‌های تیروئید، و همچنین در بیماران دیالیزی پس از پیوند کلیه، معمولاً هیپرپرولاکتینمی برطرف می‌شود. با رزکسیون ضایعات توده‌ای هیپوتالاموس یا زین ترکی می‌توان هیپرپرولاکتینمی ناشی از فشار بر ساقه هیپوفیز و کاهش دوپامین را برطرف نمود. گاهی ارتشاحات گرانولومایی به تجویز گلوکوکورتیکوئیدها پاسخ می‌دهند. در بیمارانی که دچار آسیب غیرقابل برگشت هیپوتالاموس شده‌اند ممکن است هیچ درمانی لازم نباشد. در حداکثر ۳۰٪ بیماران مبتلا به هیپرپرولاکتینمی - معمولاً بدون وجود یک میکروآدنوم قابل مشاهده هیپوفیزی - این اختلال به‌صورت خودبخودی برطرف می‌شود.

### پرولاکتینوم

**اتیولوژی و شیوع** تومورهای برخاسته از منشأ سلول‌های لاکتوتروپ در حدود نیمی از تومورهای هیپوفیزی دارای عملکرد را تشکیل می‌دهند و میزان بروز جمعیتی آن حدود ۱۰ در ۱۰۰,۰۰۰ در مردان و ۳۰ در ۱۰۰,۰۰۰ در زنان می‌باشد. تومورهای مخلوطی که ترکیبی از هورمون‌های GH و PRL، ACTH و PRL، و بندرت TSH و PRL را ترشح می‌کنند نیز رخ می‌دهند. این تومورهای چند هورمونی معمولاً با روشهای ایمنوهیستوشیمیایی تشخیص داده می‌شوند و اغلب هیچگونه تظاهرات بالینی واضحی مبنی بر تولید هورمون‌های اضافی ندارند. میکروآدنومها کمتر از ۱cm قطر داشته و معمولاً به نواحی مجاور زینی تهاجم نمی‌کنند. ماکروآدنومها بیشتر از ۱cm قطر دارند، ممکن است تهاجم موضعی پیدا کرده و به ساختمانهای مجاور خود فشار وارد نمایند. نسبت ابتلای افراد مؤنث به مذکر در میکروپرولاکتینومها ۲۰ به ۱ است، درحالی‌که این نسبت جنسی برای ماکروآدنومها تقریباً ۱ به ۱ می‌باشد. اندازه تومور عموماً ارتباط مستقیمی با غلظت PRL دارد؛ مقادیر بیشتر از  $250 \mu\text{g/L}$  معمولاً با ماکروآدنومها همراه هستند. مردان معمولاً در هنگام مراجعه تومورهای بزرگتری نسبت به زنان دارند، احتمالاً به این دلیل که تظاهرات هیپوگنادیسم وضوح کمتری در مردان دارند. سطوح PRL در بسیاری از این بیماران ثابت می‌ماند که نشان‌دهنده رشد آهسته این تومورها است. حدود ۵٪ میکروآدنومها در طولانی‌مدت به ماکروآدنوم





شکل ۳-۴۰۳ تدابیر درمان پرولاکتینوم. (MRI، تصویربرداری با تشدید مغناطیسی؛ PRL، پرولاکتین).

بیماران باید از نظر عود پرولاکتینوم، به دقت تحت نظر قرار گیرند. حدود ۲۰٪ بیماران به درمان با داروهای دوپامینرژیک مقاوم هستند (به ویژه مردان)؛ در این آدنوم‌ها ممکن است تعداد گیرنده‌های دوپامینی D<sub>2</sub> کاهش یافته و یا نقصی در مرحله پس از گیرنده وجود داشته باشد. موتاسیونهای ژن گیرنده D<sub>2</sub> در هیپوفیز تا کنون گزارش نشده‌اند.

**کابرگولین<sup>۱</sup>** کابرگولین یک مشتق ارگولین و آگونیست طولانی‌اثر دوپامین است که تمایل زیاد برای اتصال به گیرنده D<sub>2</sub> دارد. این دارو پس از مصرف خوراکی یک دوز واحد، سطح PRL را بیش از ۱۴ روز به شکل مؤثری مهار کرده و در اکثر بیماران سبب کوچک شدن پرولاکتینوم می‌گردد. کابرگولین در حدود ۸۰٪ از بیماران مبتلا به میکروآدنوم، سبب طبیعی شدن سطح پرولاکتین خون و برقراری عملکرد طبیعی گنادی می‌شود (با دوز ۱-۵/۰-۷/۵ mg دو بار در هفته)؛ گالاتوره نیز در ۹۰٪ از

اندازه تومور نیز معمولاً در افرادی که سطح PRL آنها کاهش نمی‌یابد رخ نمی‌دهد. در مورد ماکروآدنومها، آزمایشات معمول میدان بینایی قبل از شروع تجویز آگونیستهای دوپامین ضروری است. انجام MRI و بررسی میدان بینایی را باید هر ۶ تا ۱۲ ماه و تا زمان کوچک شدن اندازه تومور ادامه داد و پس از آن نیز تا زمانی که حداکثر کاهش اندازه تومور رخ دهد باید بررسی‌های مذکور را به صورت سالیانه پیگیری کرد.

### درمان طبی

آگونیستهای خوراکی دوپامین (کابرگولین و بروموکریپتین) درمان اصلی بیماران مبتلا به میکرو یا ماکرو پرولاکتینوم‌ها را تشکیل می‌دهند. آگونیستهای دوپامین ترشح PRL و سنتز آن را مهار کرده و همچنین از ترشید سلولهای لاکتوتروپ جلوگیری می‌کنند. در بیماران مبتلا به میکروآدنوم که به سطح پرولاکتین نرمال رسیده‌اند و اندازه تومور در آنها کاهش محسوسی داشته است، بعد از ۲ سال امکان قطع آگونیست دوپامین وجود دارد. این

### عوارض جانبی

عوارض جانبی آگونیستهای دوپامین عبارت‌اند از بی‌بوست، گرفتگی بینی، خشکی دهان، کابوسهای شبانه، بی‌خوابی، و سرگیجه؛ کاهش دوز دارو معمولاً این مشکلات را برطرف می‌نماید. حالت تهوع، استفراغ، و هیپوتانسیون وضعیتی همراه با حالت غش، ممکن است در حدود ۲۵٪ بیماران پس از تجویز دوز اولیه دارو مشاهده شود. این علائم ممکن است در بعضی از بیماران تداوم یابند. بطور کلی، با مصرف کابرگولین عوارض جانبی کمتری گزارش شده است. برای حدود ۱۵٪ از بیماران که قادر به تحمل بروموکریپتین خوراکی نیستند، ممکن است کابرگولین بهتر قابل تحمل باشد. برای بیمارانی که دچار عوارض گوارشی غیرقابل کنترل می‌شوند، تجویز بروموکریپتین داخل واژنی غالباً مؤثر است. توهّمات شنوایی، و هم، و عدم ثبات خلقی در حدود ۵٪ از بیماران گزارش شده است که ممکن است ناشی از خواص آگونیستی دوپامین و یا اثرات مشتق لی‌سرجیک اسید این داروها باشند. موارد نادری از بروز لکوپنی، ترومبوسیتوپنی، فیبروز جنبی (پلور)، آریتمیهای قلبی، و هپاتیت نیز گزارش شده‌اند. بیماران مبتلا به پارکینسون که حداقل ۳mg کابرگولین در روز مصرف می‌کنند در خطر رگورژیتاسیون درجهٔ قلب هستند. مطالعات انجام شده روی ۵۰۰ بیمار مبتلا به پرولاکتینوم که دوزهای توصیه شدهٔ کابرگولین (حداکثر ۲mg در هفته) را مصرف می‌کنند، افزایش بروز بیماری‌های درجه‌ای را نشان نداده است با این وجود، از آنجایی که هیچ مطالعهٔ آینده‌نگری در مورد مبتلایان به تومور هیپوفیز در دست نیست، بهتر است پیش از آغاز درمان کابرگولین با دوز استاندارد، اکوکاردیوگرافی انجام شود.

**درمان جراحی** اندیکاسیونهای خارج کردن آدنوم به‌وسیله جراحی عبارت‌اند از مقاومت یا عدم تحمل نسبت به دوپامین و وجود یک ماکروآدنوم مهاجم همراه با اختلال بینایی که با درمان دارویی بهبود پیدا نمی‌کند. طبیعی شدن ابتدایی PRL در حدود ۷۰٪ میکروپرولاکتینومها پس از رزکسیون جراحی مشاهده می‌شود، ولی تنها ۳۰٪ ماکروآدنومها را می‌توان با موفقیت رزکسیون کرد. با این حال پی‌گیری بیماران نشان داده است

بیماران بهبود یافته و یا کاملاً برطرف می‌شود. کابرگولین سطح PRL را طبیعی کرده و تقریباً ۷۰٪ ماکروپرولاکتینومها را نیز کوچک می‌نماید. علائم ناشی از اثر فشاری تومور، از جمله سردرد و اختلالات بینایی، معمولاً طی چند روز پس از شروع تجویز کابرگولین به شکل قابل‌ملاحظه‌ای بهبود پیدا می‌کنند؛ بهبود عملکرد جنسی به چند هفته درمان نیاز دارد، اما ممکن است قبل از طبیعی شدن کامل سطح پرولاکتین رخ دهد. پس از کنترل اولیه سطح PRL، دوز کابرگولین را باید به حداقل مقدار مؤثر نگهدارنده آن کاهش داد. تقریباً در ۵٪ بیماران دارای میکروآدنوم درمان شده، پس از مدت طولانی درمان ممکن است هیپرپرولاکتینمی برطرف شده و با قطع مصرف آگونیستهای دوپامین نیز عود ننماید. این دارو ممکن است در بیمارانی که به بروموکریپتین مقاوم هستند نیز مؤثر باشد. اثرات جانبی و عدم تحمل دارویی در این دارو کمتر از بروموکریپتین مشاهده می‌شوند.

### بروموکریپتین

آلکالوئید ارگوی بروموکریپتین مسیلات یک آگونیست گیرنده دوپامین است که ترشح پرولاکتین را سرکوب می‌نماید. به دلیل کوتاه اثر بودن این دارو، در مواردی که قصد حاملگی وجود داشته باشد استفاده از آن ترجیح داده می‌شود. در میکرو آدنومها این دارو به سرعت سطح سرمی پرولاکتین را در ۷۰٪ بیماران تا حدود طبیعی کاهش می‌دهد، و همچنین باعث کاهش اندازه تومور و برقراری عملکرد گنادها می‌شود. در بیماران مبتلا به ماکرو آدنوم نیز این دارو سطح پرولاکتین را در ۷۰٪ بیماران به حدود طبیعی کاهش داده و سبب کاهش حجم تومور (حداقل ۵۰٪) در اکثر بیماران می‌گردد.

درمان با تجویز دوزهای کم بروموکریپتین (۰/۶۲۵-۱/۲۵mg) در موقع خواب و همراه با مقدار کمی غذا شروع شده و سپس دوز آن به تدریج افزایش داده می‌شود. اکثر بیماران با دوز روزانه حداکثر ۷/۵mg (۲/۵mg سه بار در روز) به شکل موفقیت‌آمیزی کنترل می‌شوند.

می‌کنند، ولی باید توصیه‌های لازم در مورد اثرات ناخواسته و ناشناخته احتمالی این دارو و نیز خطر رشد تومور در طی حاملگی به بیماران گوشزد شود. از آنجا که کابروگولین دارای اثر طولانی و تمایل زیاد برای اتصال به گیرنده D<sub>2</sub> است، نباید در شرایطی که تمایل به حاملگی وجود دارد مصرف آن را توصیه کرد.

### آکرومگالی

**اتیولوژی** افزایش ترشح GH معمولاً در نتیجه آدنومهای سوماتوتروپ رخ می‌دهد، ولی در موارد ندری نیز ناشی از ضایعات خارج هیپوفیزی است (جدول ۴-۶-۳۰). علاوه بر آدنومهای سوماتوتروپ که GH ترشح می‌کنند و شیوع بیشتری دارند، تومورهای مخلوط ماموسوماتوتروپ و آدنومهای اسیدوفیل سلول‌های ریشه‌ای نیز می‌توانند هم GH و هم PRL را ترشح نمایند. در بیماران مبتلا به آدنومهای اسیدوفیل سلول‌های ریشه‌ای، تظاهرات هیپرپرولاکتینمی (هیپوگنادیسم و گالاکتوره) مشخص‌تر از علائم آکرومگالی هستند که از نظر بالینی کمتر آشکار می‌باشند. گاهی تومورهای مخلوط چند هورمونی دیده می‌شوند که علاوه بر GH، هورمون‌های ACTH، زیرواحد  $\alpha$  هورمون‌های گلیکوپروتئینی یا TSH را نیز ترشح می‌کنند. بیماران مبتلا به زین ترکی نسبتاً خالی ممکن است با افزایش ترشح GH ناشی از آدنومهای کوچک ترشح‌کننده GH در لبه تحت فشار بافت هیپوفیز تظاهر نمایند؛ بعضی از این آدنومها ممکن است نمایانگر نکرور خودبخودی تومورهایی باشند که قبلاً بزرگتر بوده‌اند. تومورهای ترشح‌کننده GH در موارد ندری از بقایای بافت نابجای هیپوفیز در نازوفارنکس یا سینوسهای خط میانی منشاء می‌گیرند.

مواردی از ترشح نابجای GH به‌وسیله تومورهای پانکراس، تخمدان، ریه و یا تومورهای با منشأ همتوپویتیک گزارش شده است. در موارد نادر، افزایش مفرط GHRH به دلیل تحریک مزمن سلول‌های سوماتوتروپ می‌تواند باعث بروز آکرومگالی شود. تظاهرات این بیماران عبارت‌اند از ویژگیهای کلاسیک آکرومگالی، افزایش سطح GH، بزرگ شدن هیپوفیز در MRI، و مشخصات پاتولوژیک هیپرپلازی هیپوفیز. شایع‌ترین علت آکرومگالی ناشی از

که در حدود ۲۰٪ بیماران هیپرپرولاکتینمی طی اولین سال پس از عمل جراحی عود می‌کند؛ میزان عود طولانی‌مدت برای ماکرو آدنومها به بیش از ۵۰٪ بالغ می‌شود. رادیوتراپی پرولاکتینومها برای بیمارانی انجام می‌شود که مبتلا به تومورهای مهاجم بوده و به حداکثر دوزهای قابل تحمل آگونیستهای دوپامینی و/ یا عمل جراحی پاسخ نمی‌دهند.

### حاملگی

حجم غده هیپوفیز در طی حاملگی افزایش پیدا می‌کند، که نمایانگر اثر تحریکی استروژن و احتمالاً سایر فاکتورهای رشد بر میزان عروق هیپوفیز و هیپرپلازی سلول‌های لاکتوتروپ است. حدود ۵٪ میکروآدنومها در طی حاملگی افزایش حجم قابل‌ملاحظه‌ای پیدا می‌کنند، ولی ۱۵ تا ۳۰٪ ماکروآدنومها ممکن است در این مدت رشد کنند. بیش از ۳۰ سال است که از برومو کریپتین برای برقراری قدرت باروری در زنان مبتلا به هیپرپرولاکتینمی استفاده می‌شود، بدون اینکه مدرکی دال بر اثرات تراوژن ناشی از آن وجود داشته باشد. با این حال اکثر صاحب‌نظران روشهایی را توصیه می‌کنند که مواجهه جنین با این دارو به حداقل برسد. زنانی که از بروموکریپتین استفاده می‌کنند و تمایل به حاملگی دارند، باید در طی سه دوره قاعدگی منظم از روشهای مکانیکی جلوگیری از بارداری استفاده کنند تا امکان زمانبندی حاملگی فراهم شود. در صورتی که حاملگی اثبات شود، باید مصرف بروموکریپتین را قطع کرد و سطح PRL را به‌صورت پیاپی اندازه‌گیری کرد، به‌ویژه اگر سردرد یا نشانه‌های بینایی رخ دهد. برای زنانی که دارای ماکروآدنوم هستند، معاینه منظم میدان بینایی توصیه شده و در صورتی که رشد تومور آشکار باشد باید مصرف دارو را از سر گرفت. با اینکه انجام MRI هیپوفیز در طی حاملگی ممکن است بی‌خطر باشد، ولی این روش را باید برای بیماران علامت‌داری که دچار سردرد شدید و/ یا نقائص میدان بینایی هستند در نظر گرفت. از سوی دیگر، در صورتی که بینایی فرد به مخاطره بیافتد ممکن است رفع فشار از طریق جراحی لازم شود. با اینکه اطلاعات جامعی وجود دارند که کارایی و ایمنی نسبی باروری تسهیل شده به واسطه بروموکریپتین را تأیید

میزان شیوع (درصد)	افزایش ترشح هورمون رشد
۹۸	هیپوفیزی
۶۰	آدنوم سلول GH با گرانول‌های متراکم یا پراکنده
۲۵	آدنوم مخلوط با سلول‌های GH و PRL
۱۰	آدنوم سلول ماموسوماتوتروپ
	آدنوم با هورمون‌های متعدد
	متاستاز با کارسینوم سلول GH
	نئوپلازی متعدد اندوکرین ۱ (آدنوم سلول GH)
	سندرم مک‌کیون آلبرایت
	آدنوم هیپوفیزی نابجا در سینوس اسفنوئید یا مجاور حلق
	تومورهای خارج هیپوفیزی
< ۱	تومور سلول‌های جزیره‌ای پانکراس
	لنفوم
	افزایش ترشح هورمون آزادکننده هورمون رشد
< ۱	مرکزی
< ۱	هامارنوم، کوریستوم، گانگلیونوروم هیپوفیز، آدنوم
< ۱	محیطی
	کارسینوئید برونشبال، تومور سلول جزیره‌ای پانکراس، کانسر سلول کوچک ریوی، آدنوم آدرنال، کارسینوم مدولری تیروئید، فتوکروموسیتوم

شروع افزایش ترشح GH قبل از بسته شدن اپی‌فیز استخوانهای بلند، سبب بروز زیگانتیسم هیپوفیزی می‌گردد (شکل ۴-۴۰۳). تورم بافت‌های نرم نیز باعث افزایش ضخامت بافت پاشنه پا، افزایش شماره کفش یا دستکش، تنگ شدن انگشتر، ویژگی‌های مشخص و خشن صورت، و ایجاد یک بینی بزرگ و گوشتی می‌شود. سایر ویژگی‌های بالینی شایع عبارت‌اند از افزایش تعریق، بهم و بی حالت شدن صدا، چرب شدن پوست، آرتروپاتی، کیفوز، سندرم تونل کارپ، ضعف عضلانی پروگزیمال و احساس خستگی، آکانتوز نیگریکانس، و زوائد پوستی. بزرگی عمومی حجم احشاء نیز رخ می‌دهد، از جمله کاردیومگالی، ماکروگلوپی، و افزایش حجم غده تیروئید.

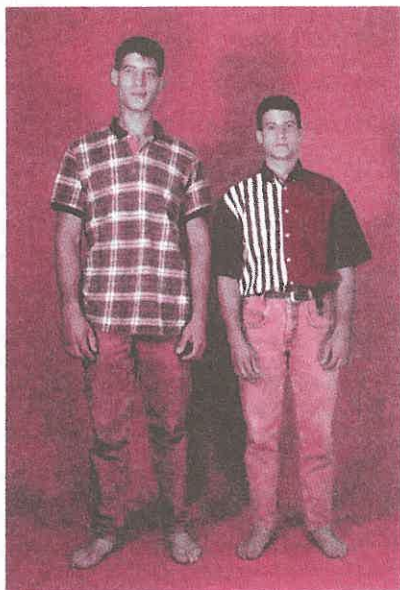
بارزترین مشکل بالینی ناشی از افزایش ترشح GH در دستگاه قلبی عروقی رخ می‌دهد. در صورت عدم درمان،

GHRH، تومورهای کارسینوئید قفسه سینه یا شکم است. اگرچه این تومورها معمولاً واکنش‌های ایمنی مثبتی را از نظر GHRH نشان می‌دهند، ولی ویژگی‌های بالینی آکرومگالی تنها در تعداد ناچیزی از بیماران مبتلا به بیماری کارسینوئید مشاهده می‌شود. افزایش مفرط GHRH همچنین ممکن است به دلیل تومورهای هیپوتالاموس ایجاد شود، که معمولاً کوریستوما یا نوروما هستند.

**تظاهرات و تشخیص** تظاهرات متنوع ناشی از افزایش ترشح GH و IGF-I به آرامی آشکار می‌شوند و اغلب به مدت ۱۰ سال یا بیشتر، به صورت بالینی تشخیص داده نمی‌شوند. رشد بیش از حد استخوان‌های انتهایی سبب برجسته شدن پیشانی<sup>۱</sup>، افزایش اندازه دست و پا، بزرگ شدن فک تحتانی همراه با پروگزانتیسم، و افزایش فاصله میان دندانهای پیشین تحتانی می‌شود. در کودکان و نوجوانان،

1- frontal bossing





A



B



C

**شکل ۴-۴۰۳** ویژگی‌های آکرومگالی / ژیگانتیسم. یک مرد ۲۲ ساله مبتلا به ژیگانتیسم ناشی از افزایش هورمون رشد در سمت چپ دوقلوی همسانش مشاهده می‌شود. افزایش قد و پروگناتیسم (A) و افزایش اندازه دست (B) و پای (C) دوقلوی مبتلا به صورت آشکاری قابل مشاهده است. اختلاف ویژگی‌های بالینی این دو برادر از حدود سن ۱۳ سالگی شروع شد.

متوسط ۱۰ سال کاهش می‌یابد.

**ارزیابی آزمایشگاهی** سطح سرمی IGF-I با توجه به سن بیمار، در آکرومگالی افزایش نشان می‌دهد. بنابراین در صورتی که ویژگی‌های بالینی بیمار مطرح‌کننده احتمال آکرومگالی باشند، اندازه‌گیری سطح IGF-I روش بیماریابی آزمایشگاهی مفیدی محسوب می‌گردد. به علت ضربانی بودن ترشح GH، اندازه‌گیری واحد و تصادفی سطح GH برای تشخیص یا رد احتمال آکرومگالی مفید نبوده و با شدت بیماری نیز مرتبط نیست. تشخیص آکرومگالی با مشاهده عدم مهار GH به کمتر از  $0.4 \mu\text{g/L}$  طی ۱ تا ۲ ساعت پس از مصرف خوراکی گلوکز ( $75\text{g}$ ) اثبات می‌شود. با استفاده از روشهای جدید و فوق حساس اندازه‌گیری GH، می‌توان مقادیر حداقل طبیعی GH که بسیار پایین‌تر از حد ذکر شده هستند (کمتر از  $0.5 \mu\text{g/L}$ ) را اندازه‌گیری کرد. در حدود ۲۰٪ بیماران پس از مصرف گلوکز، میزان GH به شکل

بیماری کرونر قلب، کاردیومیوپاتی همراه با آریتمی‌ها، هیپرتروفی بطن چپ، کاهش عملکرد دیاستولی، و هیپرتانسیون سرانجام در اکثر بیماران رخ می‌دهد. انسداد مجاری هوایی فوقانی همراه با آپنه ضمن خواب در بیش از ۶۰٪ بیماران رخ می‌دهد که با انسداد مجاری تنفسی و بافت نرم حنجره و نیز اختلال عملکرد مرکزی خواب همراه است. دیابت شیرین در ۲۵٪ بیماران مبتلا به آکرومگالی رخ داده و اکثر این بیماران دچار عدم تحمل به گلوکز می‌باشند (چون GH با عمل انسولین مقابله می‌کند). آکرومگالی با افزایش خطر بروز پولیپهای کولون و مرگ و میر ناشی از بدخیمی کولون همراه است؛ پولیپهای کولون در حدود یک‌سوم بیماران مبتلا به آکرومگالی تشخیص داده می‌شوند. مرگومیر کلی این بیماران در حدود سه برابر افزایش می‌یابد که عمدتاً ناشی از اختلالات قلبی عروقی و عروق مغز، و بیماری تنفسی می‌باشد. اگر سطح GH کنترل نشود، میزان بقای بیماران در مقایسه با افراد کنترل هم سن به‌طور



اثرات پرتودرمانی، از آنالوگهای سوماتواستاتین استفاده کرد. عوارض سیستمیک آکرومگالی، از جمله بیماری‌های قلبی-عروقی، دیابت، و آرتروز را نیز باید به صورت تهاجمی تحت کنترل قرار داد. ممکن است ترمیم فک تحتانی به وسیله جراحی ضرورت یابد.

### جراحی

رژکسیون جراحی ترانس‌اسفنوئید به وسیله یک جراح ماهر، روش ترجیحی درمان اولیه برای میکروآدنومها (با میزان علاج تقریباً ۷۰٪) و همچنین ماکروآدنومها (با میزان علاج کمتر از ۵۰٪) می‌باشد. تورم بافت نرم بلافاصله پس از رژکسیون تومور بهبود پیدا می‌کند. سطح GH طی مدت یک ساعت به میزان طبیعی برگشته و سطح IGF-I نیز ظرف مدت ۳ تا ۴ روز طبیعی می‌شود. در حدود ۱۰٪ بیماران ممکن است آکرومگالی پس از گذشت چند سال از جراحی موفقیت‌آمیز مجدداً عود نماید؛ کم‌کاری هیپوفیز در ۱۵٪ بیماران ایجاد می‌گردد.

### آنالوگهای سوماتواستاتین

آنالوگهای سوماتواستاتین اثرات درمانی خود را از طریق گیرنده‌های SSTR2 و SSTR5 اعمال می‌کنند که هر دوی این گیرنده‌ها به وسیله تومورهای ترشح‌کننده GH تولید می‌شوند. اکثر تئوئید استات<sup>۱</sup> یک آنالوگ صنعتی سوماتواستاتین است که از ۸ اسید آمینه تشکیل شده است. برخلاف سوماتواستاتین طبیعی، این آنالوگ به تخریب در پلاسما نسبتاً مقاوم است. نیمه عمر آن در سرم ۲ ساعت بوده و قدرت آن برای مهار GH، ۴۰ برابر بیشتر از سوماتواستاتین طبیعی است. اکثر تئوئید به صورت تزریقات زیرجلدی مصرف شده و تجویز آن با دوز ۵۰ μg سه بار در روز شروع می‌شود؛ دوز آن را می‌توان به تدریج تا ۱۵۰۰ μg در روز افزایش داد. کمتر از ۱۰٪ بیماران به این آنالوگ پاسخ نمی‌دهند. اکثر تئوئید سطوح کلی GH را کاهش می‌دهد و در حدود ۶۰٪ از بیماران درمان شده باعث طبیعی شدن سطح IGF-1 می‌گردد.

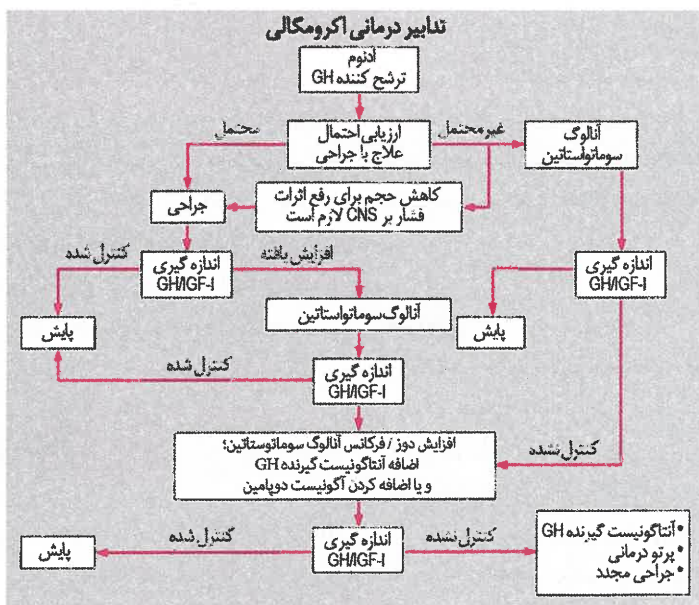
دو فرمولاسیون طول‌الاثر سوماتواستاتین، یعنی

متناضی افزایش پیدا می‌کند. سطح PRL را نیز باید اندازه گرفت چون این هورمون نیز در قریب به ۲۵٪ بیماران مبتلا به آکرومگالی افزایش پیدا می‌کند. عملکرد تیروئید، گنادوتروپین‌ها، و استروئیدهای جنسی نیز ممکن است به علت اثرات ناشی از توده تومور کاهش پیدا کنند. از آنجا که اکثر بیماران تحت عمل جراحی قرار گرفته و گلوکوکورتیکوئید دریافت خواهند کرد، به تعویق انداختن آزمایشات ذخیره ACTH در بیماران بدون علامت تا بعد از عمل جراحی مؤثرتر خواهد بود.

### درمان آکرومگالی

هدف از درمان، کنترل ترشح بیش از اندازه GH و IGF-1، توقف رشد یا از بین بردن تومور، بهبود عوارض و طبیعی کردن میزان مرگ و میر و حفظ عملکرد هیپوفیز است.

رژکسیون جراحی آدنومهای ترشح‌کننده GH درمان ابتدایی اکثر بیماران را تشکیل می‌دهد (شکل ۵-۴۰۳). آنالوگهای سوماتواستاتین نیز به عنوان درمان کمکی در این موارد بکار می‌روند؛ کاهش حجم ماکروآدنومهای بزرگ و مهاجم قبل از عمل جراحی، برطرف کردن سریع نشانه‌های ناتوان‌کننده بیماری، و کاهش ترشح مفرط GH. همچنین در بیماران نحیفی که دچار عوارض بیماری شده‌اند، و در بیمارانی که تمایلی به انجام جراحی ندارند، یا در مواردی که جراحی با شکست مواجه شده نیز برای کنترل بیوشیمیایی بیماری از آنالوگهای سوماتواستاتین استفاده می‌شود. پرتوتابی یا تکرار جراحی ممکن است برای بیمارانی که به درمان طبی کمکی پاسخ نداده و یا قادر به تحمل آن نباشند لازم باشد. میزان بالای بروز دیررس کم‌کاری هیپوفیز و سرعت آهسته پاسخ بیوشیمیایی (۵ تا ۱۵ سال) معایب عمده پرتودرمانی به شمار می‌روند. پرتوتابی برای طبیعی کردن سطح IGF-I نیز نسبتاً ناکارآمد است. تخریب استروئوتاکتیک آدنومهای ترشح‌کننده GH به وسیله پرتودرمانی با چاقوی گاما امیدوارکننده است، اما مطالعات اولیه نشان داده است که نتایج و عوارض بلندمدت این روش مشابه روش پرتوتابی مرسوم می‌باشد. می‌توان در ضمن انتظار برای بروز کامل



شکل ۴۰۳-۵ درمان آکرومگالی. (GH، هورمون رشد؛ CNS، دستگاه اعصاب مرکزی؛ IGF، فاکتور رشد شبه انسولین).

علایم شامل بهتر شدن سردرد، تعریق، آپنه انسدادی و نارسایی قلبی را اظهار می‌دارند.

**عوارض جانبی** اکثر بیماران آنالوگهای سوماتواستاتین را به خوبی تحمل می‌کنند. عوارض جانبی کوتاه‌مدت بوده و اکثراً ناشی از اثرات دارو در مهار حرکات و ترشحات دستگاه گوارش می‌باشند. حالت گذرای تهوع، ناراحتی شکمی، سوءجذب چربی، اسهال، و نفخ در یک‌سوم بیماران رخ داده و معمولاً طی ۲ هفته برطرف می‌شوند. اکثر توتید انقباض کیسه صفرا را پس از صرف غذا مهار کرده و تخلیه کیسه صفرا را به تأخیر می‌اندازد؛ حدود ۳۰٪ بیمارانی که به مدت طولانی تحت این درمان قرار گرفته‌اند، رسوبات (لجن) اکوژن یا سنگهای کلسترولی بدون علامت در کیسه صفرا خواهند داشت. سایر عوارض جانبی این دارو عبارت‌اند از عدم تحمل خفیف گلوکز به دلیل مهار موقتی انسولین، برادری‌کاری بدون علامت، کاهش تیروکسین خون، و ناراحتی موضعی در محل تزریق.

اکثرئوتید و لانرئوتید<sup>۱</sup>، درمان طبیی ترجیحی بیماران مبتلا به آکرومگالی را تشکیل می دهند. ساندوستاتین LAR<sup>۲</sup> یک شکل پیوسته رهش و طویل‌الایر اکثرئوتید است که در داخل ذرات کوچکی قرار داده شده و به مدت چند هفته پس از تزریق عضلانی، سطح دارو را ثابت نگه می‌دارد. مهار GH حدوداً به مدت ۶ هفته پس از تزریق عضلانی ۳۰ mg از این دارو ادامه می‌یابد؛ درمان طولانی‌مدت ماهیانه، تداوم مهار GH و IGF-I و کاهش اندازه تومور هیپوفیز در حدود ۵۰٪ از بیماران را به همراه خواهد داشت. اتوژل (autogel) لانرئوتید یک شکل آهسته رهش سوماتواستاتین است که آنالوگ اکتاپتید حلقوی سوماتواستاتین می‌باشد؛ تزریق زیر جلدی ۶۰ mg از این دارو باعث می‌شود که افزایش ترشح GH و IGF-I مهار شود. تجویز طولانی‌مدت (۴ تا ۶ هفته) این دارو افزایش ترشح GH را در دوسوم بیماران کنترل کرده و نیز به علت فاصله زیاد میان تزریقات آن، ظرفیت پذیرش بیماران را نیز افزایش می‌دهد. رهایی سریع از سردرد و تورم بافت نرم در ۷۵٪ بیماران در طی روزها تا هفته‌های پس از آغاز آنالوگ سوماتواستاتین رخ می‌دهد. بیشتر بیماران بهبود

نمی‌کند. ممکن است بیماران تا چند سال به درمان طبی نیاز داشته باشند تا پرتوتایی حداکثر اثرات مفید خود را آشکار نماید. همچنین اکثر بیماران دچار آسیبهای هیپوتالاموس هیپوفیز می‌شوند که طی مدت ۱۰ سال پس از درمان، منجر به کمبود گنادوتروپینها، ACTH، و/ یا TSH می‌گردد.

به‌طور خلاصه، جراحی درمان اولیه ترجیحی برای میکروآدنومهای مترشح GH محسوب می‌شود (شکل ۳-۵). شیوع زیاد افزایش ترشح GH پس از رزکسیون ماکروآدنومها، معمولاً استفاده از درمان طبی را به‌صورت کمکی یا اولیه برای این تومورهای بزرگ ضروری می‌سازد. بیمارانی را که قادر به دریافت درمان طبی واحد نبوده و یا به آن پاسخ نمی‌دهند، می‌توان تحت پرتودرمانی قرار داد و یا از درمان ترکیبی برای آنها بهره گرفت.

### سندرم کوشینگ (آدنوم مولد ACTH) (فصل ۴۰۶ را نیز ملاحظه کنید)

**اتیلوژی و میزان شیوع** آدنومهای کورتیکوتروپ هیپوفیز مسئول ۷۰٪ علل سندرم کوشینگ اندوژن می‌باشند. با این حال باید خاطر نشان کرد که هیپرکورتیزولیسم یا تروژنیک شایع‌ترین علت بروز تظاهرات کوشینگ است. تولید نابجای ACTH به‌وسیله تومورها، آدنومهای فوق کلیوی مولد کورتیزول، کارسینوم آدرنال و هایپرپلازی آدرنال نیز سایر علل این اختلال را تشکیل می‌دهند. بندرت، تولید نابجای CRH به‌وسیله تومورها نیز دیده می‌شود.

آدنومهای مولد ACTH حدود ۱۰ تا ۱۵٪ تمام تومورهای هیپوفیز را تشکیل می‌دهند. از آنجا که تظاهرات بالینی سندرم کوشینگ غالباً منجر به تشخیص زودرس آن می‌شوند، اغلب تومورهای هیپوفیزی مولد ACTH را میکروآدنومهای نسبتاً کوچک تشکیل می‌دهند. با این حال ماکروآدنومها نیز دیده می‌شوند، و بعضی از آدنومهای ترشح‌کننده ACTH نیز از نظر بالینی فاقد علامت هستند. شیوع بیماری کوشینگ در زنان ۵ تا ۱۰ بار بیشتر از مردان است. این آدنومهای هیپوفیزی به شکل غیرقابل مهار

### آنتاگونیست گیرنده GH

پگویزومانت<sup>۱</sup> با جلوگیری از اتصال GH به گیرنده‌اش در قسمتهای محیطی بدن، با اثر GH درونزاد مقابله می‌کند. متعاقباً، سطح سرمی IGF-I سرکوب می‌شود و به این ترتیب اثرات نامطلوب افزایش GH درونزاد، کاهش می‌یابد. پگویزومانت به صورت تزریق زیر جلدی روزانه (۲۰-۱۰ mg) تجویز می‌شود، و در حدود ۷۰٪ بیماران، IGF-I را طبیعی می‌کند. لکن سطح GH همچنان بالا باقی می‌ماند، چون این دارو اثرات ضد توموری ندارد. عوارض جانبی آن شامل افزایش برگشت‌پذیر آنزیم‌های کبدی، لیپودستروپی، و درد در محل تزریق هستند. اندازه تومور را باید با انجام MRI تحت نظر قرار داد.

درمان ترکیبی با تجویز ماهیانه آنالوگ‌های سوماتواستاتین و تزریق هفتگی یا دو هفته یکبار پگویزومانت، برای بیماران مقاوم به درمان به نحو مؤثری به کار رفته است.

### آگونیستهای دوپامین

بروموکریپتین و کابرگولین می‌توانند در بعضی از بیماران ترشح GH را تا حدودی سرکوب کنند. برای دستیابی به کارایی درمانی متوسط، معمولاً تجویز مقادیر بالای بروموکریپتین ( $\leq 20$  میلی‌گرم در روز) یا کابرگولین (۰/۵ میلی‌گرم در روز) لازم است. درمان ترکیبی با استفاده از اکثرئوتید و کابرگولین باعث ایجاد کنترل بیوشیمیایی بیشتری در مقایسه با کاربرد هر کدام از داروها به تنهایی می‌شود.

### پرتوتایی

پرتودرمانی خارجی یا تکنیکهای استرئوتاکتیک با انرژی زیاد به‌عنوان روش کمکی درمان آکرومگالی بکار می‌روند. مزیت پرتوتایی این است که نیازی به تحمل و پذیرش بیمار برای درمان طولانی‌مدت ندارد. با گذشت زمان، توده تومور کوچک شده و سطح GH کاهش می‌یابد. با این حال در ۵۰٪ از بیماران حداقل ۸ سال زمان لازم است که سطح GH به کمتر از  $5 \mu\text{g/L}$  برسد؛ در حدود ۹۰٪ بیماران پس از ۱۸ سال سطح GH به کمتر از  $5 \mu\text{g/L}$  می‌رسد لذا سطح GH به اندازه مطلوب کاهش پیدا

**تظاهرات و تشخیص** در تشخیص سندرم کوشینگ دو نکته مهم و مشکل وجود دارد: (۱) افتراق بیماران مبتلا به افزایش مفرط و پاتولوژیک کورتیزول از افرادی که تولید کورتیزول در آنها فیزیولوژیک بوده و یا دچار اختلالات دیگری می‌باشند؛ و (۲) تعیین اتیولوژی افزایش مفرط کورتیزول.

بروز سریع تظاهرات هیپرکورتیزولیسم همراه با هیپرپیگمانتاسیون پوستی و میوباتی شدید، مطرح‌کننده یک تومور نابجای مولد ACTH است. همچنین در این بیماران هیپرتانسیون، آکالوز هیپوکالمیک، عدم تحمل گلوکز، و ادم

بارزتر هستند. کاهش سطح پتاسیم سرم به کمتر از  $3,3 \text{ mmol/L}$  در حدود ۷۰٪ بیماران مبتلا به ترشح نابجای ACTH دیده می‌شود، ولی این مسأله در کمتر از ۱۰٪ بیمارانی که مبتلا به سندرم کوشینگ وابسته به هیپوفیز هستند مشاهده می‌گردد.

**ارزیابی آزمایشگاهی** تشخیص سندرم کوشینگ بر اساس اثبات آزمایشگاهی هیپرکورتیزولیسم اندوژن قرار دارد. اندازه‌گیری کورتیزول آزاد ادرار (UFC) ۲۴ ساعته یک آزمایش بیماریابی دقیق و مقرون به صرفه محسوب می‌شود. از سوی دیگر، عدم مهار کورتیزول پلازما پس از انجام آزمایش مهار شبانه با تجویز ۱mg دکزامتازون نیز به



تومور هیپوفیزی ترشح کننده ACTH	ترشح نابجای ACTH	انیولوزی
آدنوم کورتیکوتروپ هیپوفیز	کارسینوئید برونشیل، سگمی کاسر سلول کوچک ریه تیموم	
F > M	M > F	جنس
شروع آهسته	شروع سریع	تظاهرات بالینی
پیتاسیم سرم > ۳.۲ μg/L	< ۱۰٪	پیتاسیم سرم
کورتیزول آزاد	کورتیزول آزاد	کورتیزول آزاد
ادرار ۲۴ ساعته (UFC)	زاد	ادرار ۲۴ ساعته (UFC)
سطح پایه ACTH	به صورت نامتناسبی زیاد	سطح پایه ACTH
مهار با دکزامنازون ۱mg شبانه	بسیار زیاد	مهار با دکزامنازون ۱mg شبانه
دوز کم (۵mg هر ۶ ساعت)	کورتیزول < ۵ μg/dL	دوز کم (۵mg هر ۶ ساعت)
دوز زیاد (۲mg هر ۶ ساعت)	کورتیزول > ۵ μg/dL	دوز زیاد (۲mg هر ۶ ساعت)
UFC < ۸۰٪ مهار شده است	میکروآدنومها: ۹۰٪	UFC < ۸۰٪ مهار شده است
	ماکروآدنومها: ۵۰٪	
نمونه گیری از سینوس خاره ای تحتانی (IPSS)		نمونه گیری از سینوس خاره ای تحتانی (IPSS)
پایه		پایه
IPSS: محیطی	> ۲	IPSS: محیطی
با تحریک CRH		با تحریک CRH
IPSS: محیطی	> ۳	IPSS: محیطی
	< ۲	
	< ۳	

a. علل غیر وابسته به ACTH سندرم کوشینگ به وسیله مهار سطح ACTH و وجود یک توده فوق کلیوی به همراه هیپرکورتیزولیسم تشخیص داده می شوند. سندرم کوشینگ پاتروژنیک را می توان با توجه به شرح حال رد کرد.

ACTH، حدود ۸ برابر بیشتر است. با این حال همپوشانی وسیع سطوح ACTH در این دو اختلال مانع از کاربرد ACTH برای افتراق آنها می شود. در عوض، آزمایشات دینامیکی که بر اساس تفاوت حساسیت به اثر فیدبکی گلوکوکورتیکوئیدها، و یا تحریک ACTH در پاسخ به CRH یا کاهش کورتیزول قرار دارند، برای افتراق منابع نابجای تولید مفرط ACTH از منابع هیپوفیزی آن بکار می روند (جدول ۸-۴۰۳). در موارد بسیار نادری، سطوح CRH در گردش نیز افزایش پیدا می کنند که نشان دهنده ترشح CRH و غالباً ACTH از یک تومور نابجا می باشد. **برای توضیح در مورد آزمایشات دینامیک سندرم کوشینگ، فصل**

تشخیص بیماران مبتلا به هیپرکورتیزولیسم کمک می کند. سطح کورتیزول در هنگام شب به حداقل مقدار خود می رسد، بنابراین افزایش کورتیزول در نیمه های شب یا بزاق نیز مطرح کننده سندرم کوشینگ است. با اندازه گیری سطح پایه پلاسمایی ACTH غالباً می توان بیماران مبتلا به سندرم کوشینگ غیروابسته به ACTH (ناشی از گلوکوکورتیکوئیدهای آدرنال یا اگزوزن) را از مبتلایان به سندرم کوشینگ وابسته به ACTH (ناشی از ACTH) ناشی از هیپوفیزی یا اکتوپیک) افتراق داد. سطح متوسط پایه ACTH در بیماران مبتلا به ترشح نابجای ACTH در مقایسه با افراد مبتلا به آدنومهای هیپوفیزی ترشح کننده



رژکسیون انتخابی ترانس‌اسفنوئید روش انتخابی درمان سندرم کوشینگ است (شکل ۶-۴۰۳). میزان بهبودی با این روش برای میکروآدنومها تقریباً ۸۰٪ و برای ماکروآدنومها کمتر از ۵۰٪ است. با این وجود، در مواردی که آدنوم در MRI قابل مشاهده نیست، جراحی به ندرت موفقیت‌آمیز است. به دنبال رژکسیون موفقیت‌آمیز تومور، اکثر بیماران دوره‌ای از کمبود علامتدار ACTH را تجربه می‌کنند که ممکن تا ۱۲ ماه به طول انجامد. در این مدت معمولاً باید از درمان جایگزینی کورتیزول با دوز کم استفاده کرد، چون بیماران دچار نشانه‌های محرومیت از استروئیدها شده و همچنین محور HPA آنها نیز مهار شده است. عود بیوشیمیایی بیماری در حدود ۵٪ از افرادی که جراحی آنها در ابتدا موفقیت‌آمیز بوده است رخ می‌دهد.

در صورتی که جراحی اولیه با موفقیت همراه نباشد، گاهی تکرار جراحی توصیه می‌شود، به‌ویژه هنگامی که وجود یک منبع هیپوفیزی برای تولید ACTH به خوبی مشخص شده باشد. در بیماران مسن‌تری که رشد و باروری در آنها اهمیت چندانی ندارد، در صورتی که آدنومی تشخیص داده نشود ممکن است هیپوفیزکتومی کامل یا نسبی ضرورت پیدا کند. اگر جراحی با موفقیت همراه نباشد می‌توان از پرتوتایی هیپوفیز استفاده کرد، ولی با این روش تنها حدود ۱۵٪ از بیماران علاج پیدا می‌کنند. از آنجا که اثرات پرتوتایی در بالغین نسبی بوده و به آهستگی ظاهر می‌شوند، مهارکننده‌های سنتز استروئیدها همراه با پرتوتایی هیپوفیز بکار می‌روند تا اثرات فوق کلیوی ناشی از تداوم افزایش سطح ACTH را مهار نمایند.

در آن دسته از بیماران مبتلا به تومورهای هیپوفیزی ترشح‌کننده ACTH که جراحی ممکن نیست یا موفقیت‌آمیز نبوده است، مصرف داروی Pasireotide (به صورت تزریق زیرجلدی ۶۰۰ تا ۹۰۰ ug در روز) مورد تایید قرار گرفته است؛ این دارو یک آنالوگ سوماتواستاتین است که تمایل بالایی برای اتصال به گیرنده‌های SST2 > SST5 دارد. Pasireotide در کارآزمایی‌های بالینی سطح ACTH را پایین آورده، در ۲۵٪ بیماران

اکثر تومورهای هیپوفیزی ترشح‌کننده ACTH کمتر از ۵mm قطر دارند و حدود نیمی از آنها به‌وسیله روشهای حساس MRI قابل تشخیص نیستند. شیوع بالای کشف اتفاقی میکروآدنومهای هیپوفیز، توانایی تشخیص تومورهای هیپوفیزی مترشح ACTH از تومورهای بدون ترشح را کاهش می‌دهد.

### نمونه‌گیری از خون وریدی سینوس خاره‌ای تحتانی

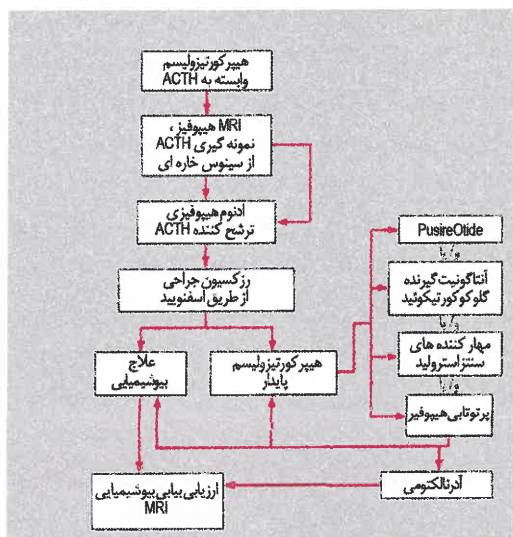
از آنجا که MRI هیپوفیز با تشدید گادولینیوم فاقد حساسیت کافی برای اقتراق آدنومهای کوچک (کمتر از ۲mm) هیپوفیزی مترشح ACTH از تومورهای نابجای مولد ACTH که تظاهرات بالینی و بیوشیمیایی مشابهی دارند می‌باشد، ممکن است نمونه‌گیری از خون وریدی سینوسهای خاره‌ای تحتانی دو طرف برای اندازه‌گیری ACTH قبل و بعد از تجویز CRH لازم باشد. اندازه‌گیری همزمان غلظتهای ACTH در هر کدام از وریدهای خاره‌ای تحتانی و نیز در جریان خون محیطی، روشی برای اثبات و تعیین محل تولید ACTH در هیپوفیز است. نمونه‌گیری در حالت پایه و همچنین ۲، ۵ و ۱۰ دقیقه پس از تزریق وریدی CRH گوسفندی ( $\mu\text{g/Kg}$ ) انجام می‌شود. افزایش بیش از ۲ برابری غلظت ACTH در نمونه‌های وریدی خاره‌ای تحتانی نسبت به ورید، سندرم کوشینگ هیپوفیزی را اثبات می‌کند. پس از تزریق CRH نیز در صورتی که نسبت میان حداکثر غلظتهای ACTH در خون وریدی خاره‌ای به محیطی  $\leq 3$  باشد، وجود تومور هیپوفیزی ترشح‌کننده ACTH اثبات می‌شود. حساسیت این آزمایش بیشتر از ۹۵٪ بوده و نتایج مثبت کاذب آن بسیار نادر می‌باشند. نتایج منفی کاذب ممکن است در بیمارانی که تخلیه وریدی آنها از نظر آناتومیک نابجا است مشاهده شوند. کاتتریزاسیون سینوس خاره‌ای از نظر تکنیکی مشکل است و حدود ۰.۰۵ درصد از بیماران به این علت دچار عوارض عصبی عروقی می‌شوند. این روش را نباید در بیماران مبتلا به هیپرتانسیون، بیماری شناخته شده عروق مغزی و یا در صورت وجود آدنوم هیپوفیزی که در MRI به خوبی مشاهده می‌شود، انجام داد.

شایع این دارو عبارت‌اند از افزایش ترانس آمینازهای کبدی، ژنیکوماستی، ناتوانی جنسی، اختلالات گوارشی، و ادم.

Mifepristone یک آنتاگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئید است و مصرف روزانه ۳۰۰ تا ۱۲۰۰ mg از آن فعالیت محیطی کورتیزول را متوقف کرده و برای درمان هیپرگلیسمی در مبتلایان به کوشینگ مورد تایید قرار گرفته است. به دلیل اینکه این دارو، تومور هیپوفیزی را هدف قرار نمی‌دهد، سطح ACTH و کورتیزول بالا باقی می‌ماند و بدین ترتیب یک بیومارکر قابل اعتماد را از بین می‌برد. عوارض جانبی این دارو عمدتاً به دلیل خاصیت آنتاگونیستی نسبت به دیگر هورمون‌های استروئیدی است و عبارتند از: هیپوکالمی، هیپرپلازی اندومتر، هیپوآدرنالیزم و هیپرتنشن.

میتراپون<sup>۱</sup> (۲-۴g در روز) فعالیت ۱۱ بتا هیدروکسیلاز را مهار کرده و سطح کورتیزول پلاسما را در ۷۵٪ بیماران طبیعی می‌نماید. عوارض جانبی آن شامل تهوع و استفراغ، راش، و تشدید آکنه یا هیرسوتیسم هستند. میتوتان<sup>۲</sup> (o,p'-DDD)؛ (۳-۶g) در روز خوراکی در ۴ دوز منقسم از طریق مهار آنزیم ۱۱ بتا هیدروکسیلاز و آنزیم جداکننده زنجیره جانبی کلسترول، و نیز به وسیله تخریب سلول‌های آدرنوکورتیکال، باعث سرکوب افزایش ترشح کورتیزول می‌گردد. عوارض جانبی میتوتان عبارت‌اند از علایم گوارشی، گیجی، ژنیکوماستی، هیپرلیپیدمی، راشهای پوستی، و افزایش آنزیم‌های کبدی. مصرف این دارو همچنین می‌تواند منجر به بروز هیپوآلدوسترونیسم شود. سایر داروهایی که به این منظور بکار می‌روند عبارت‌اند از آمینوگلوتمید (۲۵۰ mg سه بار در روز)، تریلوستان<sup>۳</sup> (۱۰۰۰-۲۰۰۰ mg در روز)، سیپروهیتادین (۲۴ mg در روز)، و اتومیدات<sup>۴</sup> وریدی (۳ mg/Kg در ساعت). نارسایی گلوکوکورتیکوئیدی یکی از عوارض جانبی بالقوه داروهایی است که برای مسدود کردن مسیر سنتز استروئیدها بکار می‌روند.

استفاده از مهارکننده‌های سنتز استروئیدها، نیاز به انجام آدرنالکتومی دوطرفه را کاهش داده است. خارج



**شکل ۴-۳-۶** تدابیر درمانی سندرم کوشینگ. (ACTH)، هورمون آدرنوکورتیکوتروپ؛ MRI تصویربرداری با تشدید مغناطیسی). \* معمولاً لازم نمی‌شود.

سطح کورتیزول آزاد را در ادرار ۲۴ ساعته به حد طبیعی رسانده، و توانسته است به طور متوسط اندازه تومورهای هیپوفیزی را تا ۴۰ درصد کاهش دهد. عوارض جانبی عبارتند از: هیپرگلیسمی و دیابت در ۷۰٪ بیماران که علت آن احتمالاً سرکوب ترشح انسولین و اینکرتین از پانکراس است. از آنجا که مبتلایان به هیپرکورتیزولسم دچار مقاومت به انسولین هستند، هیپرگلیسمی آنها را باید با دقت کنترل کرد. دیگر عوارض جانبی مشابه عوارض آنالوگ‌های سوماتواستاتین است و عبارتند از: ناراحتی شکمی گذرا، اسهال، تهوع و سنگ کیسه صفرا (در ۲۰٪ بیماران). این دارو نیازمند تجویز مداوم و طولانی مدت است.

کتوکازول یک مشتق ایمیدازولی و داروی ضدقارچی است که چند آنزیم P450 را مهار کرده و در صورتی که دوبار در روز (به میزان ۱۲۰۰-۶۰۰ mg در روز) مصرف شود، به شکل مؤثری سطح کورتیزول را در اکثر بیماران مبتلا به بیماری کوشینگ کاهش می‌دهد. عوارض جانبی

می‌شوند (انسیدنتالوما). اختلالات قاعدگی یا تحریک بیش از حد تخمدان به‌ندرت در زنان مبتلا به تومورهای بزرگ تولید کننده FSH و LH مشاهده می‌شوند. به‌صورت شایع‌تر، فشار آدنوم بر ساقه هیپوفیز یا بافتهای هیپوفیزی اطراف آن سبب کاهش LH و بروز ویژگیهای هیپوگنادیسم می‌گردد. سطح پرولاکتین نیز معمولاً اندکی افزایش پیدا می‌کند که به دلیل فشار بر ساقه هیپوفیز می‌باشد. افتراق این حالت از پرولاکتینوماهای واقعی مهم است، چون میزان کوچک شدن اکثر تومورهای فاقد عملکرد در پی درمان با آگونیستهای دوپامین اندک است.

کردن هر دو غده آدرنال، هیپرکورتیزولیسم را اصلاح می‌کند، ولی ممکن است با عوارض قابل توجهی همراه بوده و نیز احتیاج به جایگزینی مادام‌العمر گلوکوکورتیکوئیدها و مینرالوکورتیکوئیدها دارد. آدرنالکتومی در صورتی که بافت آدنوم کورتیکوتروپ باقی مانده باشد، فرد را مستعد ابتلا به سندرم نلسون<sup>۱</sup> می‌نماید؛ مشخصات این سندرم عبارت‌اند از افزایش سریع حجم تومور هیپوفیز و افزایش پیگمانتاسیون ثانویه به سطوح بالای ACTH. پس از آدرنالکتومی و برای جلوگیری از بروز سندرم نلسون، ممکن است پرتودرمانی ضرورت پیدا کند.

**ارزیابی‌های آزمایشگاهی** هدف از بررسی آزمایشگاهی تومورهای فاقد عملکرد بالینی، طبقه‌بندی نوع تومور، مشخص کردن نشانگرهای هورمونی فعالیت تومور، و تشخیص کم‌کاری احتمالی هیپوفیز می‌باشد. سطح زیر واحد  $\alpha$  آزاد ممکن است در ۱۰ تا ۱۵٪ بیماران مبتلا به تومورهای فاقد عملکرد افزایش یافته باشد. در بیماران مؤثث افتراق غلظت‌های پایه FSH در حوالی و پس از زمان یائسگی از افزایش سطح FSH ناشی از تومور مشکل است. در زنانی که هنوز یائسه نشده‌اند سطح FSH به‌صورت دوره‌ای تغییر می‌کند، که این امر نیز مانع افتراق صریح آن از FSH ناشی از تومور می‌گردد. در مردان تومورهای ترشح‌کننده گنادوتروپین‌ها را می‌توان تشخیص داد، چون در اثر توده هیپوفیزی، سطح گنادوتروپین‌ها اندکی افزایش یافته است ( $LH < FSH$ ). سطح تستوسترون معمولاً علی‌رغم سطح طبیعی یا افزایش یافته LH، کاهش پیدا می‌کند که احتمالاً نشان‌دهنده کاهش فعالیت زیستی LH یا فقدان حالت طبیعی ترشح ضربانی LH می‌باشد. از آنجا که این الگوی آزمایشات هورمونی در نارسایی اولیه گنادی، و همچنین تا حدی در نتیجه افزایش سن (فصل ۴۱۱) نیز مشاهده می‌شوند، بنابراین افزایش گنادوتروپین‌ها به‌تنهایی برای تشخیص یک تومور مترشح‌ه گنادوتروپینی کافی نیست. در اکثر بیماران مبتلا به آدنومهای گنادوتروپ، تجویز TRH باعث تحریک ترشح زیرواحد  $LH\beta$  می‌شود؛ این پاسخ در افراد طبیعی مشاهده نمی‌شود. آزمایش GnRH کمکی به تشخیص نمی‌کند. در مورد تومورهای فاقد عملکرد و

**آدنومهای هیپوفیزی فاقد عملکرد و مولد گنادوتروپین**  
**ایولوژی و میزان شیوع** آدنومهای بدون عملکرد هیپوفیز شامل آنهایی هستند که هیچ هورمون هیپوفیزی ترشح نمی‌کنند و یا فقط مقدار کمی هورمون ترشح می‌کنند، و همچنین تومورهایی که میزان هورمون تولید شده آنها آنقدر کم است که تظاهرات بالینی قابل تشخیصی ایجاد نمی‌کند. این تومورها شایع‌ترین نوع آدنومهای هیپوفیزی بوده و معمولاً در هنگام تشخیص به‌صورت ماکروآدنوم هستند، چون تظاهرات بالینی واضحی ندارند و تنها با اثرات ناشی از توده تومور تظاهر می‌کنند. بر اساس مطالعات ایمنوهیستوشیمیایی می‌توان نشان داد که اکثر آدنومهای بدون عملکرد بالینی از سلول‌های گنادوتروپ منشأ می‌گیرند. این تومورها نوعاً مقادیر کمی از گنادوتروپین‌های کامل (معمولاً FSH) و همچنین زیرواحدهای متصل نشده  $\alpha$  و  $LH\beta$  و  $FSH\beta$  را تولید می‌کنند. ترشحات توموری منجر به افزایش سطح زیرواحدهای  $\alpha$  و  $FSH\beta$  و بندرت  $LH\beta$  می‌شوند. بعضی از آدنوم‌ها تنها زیرواحد  $\alpha$  را بدون FSH یا LH بروز می‌دهند. تجویز TRH غالباً سبب القای افزایش نامعمولی در میزان گنادوتروپین‌ها یا زیرواحدهای مشتق از تومور می‌شود.

**تظاهرات و تشخیص** تومورهای فاقد عملکرد بالینی اغلب به‌صورت فشار بر کیاسمای بینایی و سایر نشانه‌های اتساع موضعی تومور تظاهر می‌کنند و یا به‌صورت اتفاقی در تصاویر MRI که به‌منظور دیگری انجام شده‌اند کشف

صرفنظر کرد. تومورهای هیپوفیزی فاقد عملکرد پاسخ ضعیفی به درمان با آگونیستهای دوپامینی نشان می‌دهند، و آنالوگ‌های سوماتواستاتین در کاهش اندازه این تومورها عمدتاً بی تأثیر هستند. Nal-Glu GnRH یک آنتاگونیست انتخابی GnRH است که افزایش ترشح FSH را مهار کرده ولی تأثیری بر اندازه آدنوم ندارد.

### آدنومهای ترشح‌کننده TSH

ماکروآدنومهای مولد TSH بسیار نادر هستند، ولی در صورت بروز غالباً بزرگ بوده و تهاجم موضعی نشان می‌دهند. بیماران معمولاً با گواتر تیروئید و هیپر تیروئیدی تظاهر می‌کنند که نشان‌دهنده تولید بیش از حد TSH می‌باشد. تشخیص بر اساس افزایش سطح سرمی  $T_4$  آزاد، افزایش ترشح یا طبیعی بودن نامتناسب TSH، و مشاهده آدنوم هیپوفیز در MRI اثبات می‌شود. افزایش زیرواحد  $\alpha$  غیر متصل در بسیاری از بیماران دیده می‌شود.

رد کردن سایر علل ترشح نامتناسب TSH اهمیت دارد، نظیر مقاومت به هورمون‌های تیروئیدی که یک اختلال اتوزوم غالب است و در نتیجه موتاسیونهای گیرنده  $\beta$  هورمون تیروئید ایجاد می‌شود (فصل ۴۰۵). وجود یک توده هیپوفیزی و افزایش سطح زیرواحد  $\alpha$  مطرح‌کننده وجود تومور ترشح‌کننده TSH می‌باشد. سندرمهای هیپر تیروکسیمی دیس‌آلبومینمیک که در نتیجه موتاسیونهای مختلف در پروتئین‌های سرمی متصل شونده به هورمون‌های تیروئید وجود می‌آیند نیز با افزایش سطح هورمون‌های تیروئید مشخص می‌شوند، ولی سطح TSH در آنها طبیعی است و مهار نشده است. به علاوه، سطح هورمون‌های آزاد تیروئید در این اختلالات که اکثراً فامیلی هستند، طبیعی می‌باشد.

### درمان آدنومهای ترشح‌کننده TSH

اولین رویکرد درمانی، خارج کردن یا کاهش حجم توده تومور از طریق جراحی است که به صورت ترانس‌اسفنوئیدال انجام می‌شود. رزکسیون کامل غالباً ممکن نیست چون اکثر این آدنومها بزرگ بوده و تهاجم موضعی دارند. در حدود دوسوم بیماران سطح

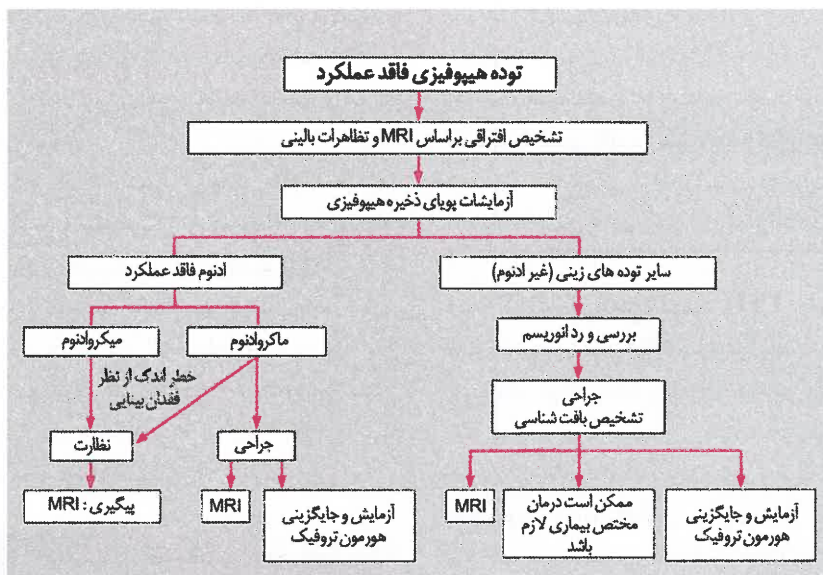
ترشح‌کننده گنادوتروپین، تشخیص معمولاً به بررسی‌های ایمنو هیستوشیمیایی بافت توموری رزکسیون شده بستگی دارد، چون اثرات ناشی از توده این تومورها معمولاً رزکسیون آنها را ضروری می‌کند.

با اینکه آکرومگالی یا سندرم کوشینگ معمولاً تظاهرات بالینی مشخص و منحصربفردی دارند، ولی آدنومهای سوماتوتروپ یا کورتیکوتروپی که از نظر بالینی آشکار نیستند را تنها ممکن است با رنگ آمیزی ایمنی بافت تومور رزکسیون شده تشخیص داد. اگر سطح PRL در یک بیمار مبتلا به توده هیپوفیزی کمتر از  $100 \mu\text{g/L}$  باشد، باید احتمال وجود یک آدنوم فاقد عملکرد را که موجب فشار بر ساقه هیپوفیز شده است در نظر گرفت.

### درمان آدنومهای هیپوفیزی فاقد عملکرد و مولد گنادوتروپین

آدنومهای کوچک و فاقد عملکرد بدون علامت را که خطری برای بینایی ندارند می‌توان با انجام منظم MRI و آزمایشات میدان بینایی پی‌گیری کرد و نیازی به مداخلات درمانی سریع نیست. با این حال برای ماکروآدنومهای بزرگتر، جراحی ترانس‌اسفنوئیدی سبب کاهش اندازه تومور و برطرف کردن اثرات ناشی از توده آنها می‌شود (شکل ۷-۴۰۳). با اینکه معمولاً خارج کردن تمام بافت آدنوم از طریق جراحی امکان‌پذیر نیست، ولی در ۷۰٪ بیماران که قبل از عمل جراحی دارای نقائص میدان بینایی بوده‌اند، پس از جراحی قدرت بینایی بهبود پیدا می‌کند. کم‌کاری هیپوفیز که در نتیجه اثرات توده تومور ایجاد شده است نیز بهبود یافته یا به صورت کامل برطرف می‌شود. حدوداً ۶ ماه پس از عمل جراحی، برای مشخص کردن رشد مجدد تومور باید MRI انجام شده و به صورت سالیانه تکرار گردد. طی ۵ تا ۶ سال پس از رزکسیون موفقیت آمیز جراحی، تقریباً ۱۵٪ تومورهای فاقد عملکرد مجدداً عود می‌کنند. در صورتی که حجم قابل ملاحظه‌ای از تومور پس از جراحی ترانس‌اسفنوئیدی باقی مانده باشد، می‌توان از پرتودرمانی کمکی برای جلوگیری از رشد تومور استفاده کرد. ولی اگر هیچ گونه توده باقیمانده‌ای پس از عمل جراحی مشاهده نشود می‌توان از انجام پرتودرمانی





شکل ۷-۴۰۳ درمان توده هیپوفیزی فاقد عملکرد.

نوروهیپوفیز، یا بخش خلفی غده هیپوفیز، به وسیله آکسونهایی بوجود می‌آید که از اجسام سلولی بزرگ هسته‌های سوپرااپتیک و پاراوتنریکولر هیپوتالاموس منشأ می‌گیرند. در نوروهیپوفیز دو هورمون تولید می‌شود: (۱) آرژینین وازوپرسین (AVP)، که به عنوان هورمون ضد ادراری نیز شناخته شده است؛ و (۲) اکسی‌توسین. AVP بر توبول‌های کلیوی اثر کرده و از طریق تغلیظ ادرار، دفع آب را کاهش می‌دهد. اکسی‌توسین نیز سبب تحریک ترشح شیر پس از زایمان در پاسخ به مکیدن نوک پستان می‌شود. کمبود ترشح یا عملکرد AVP سبب بروز دیابت بی‌مزه (DI) می‌شود که مشخصه آن، تولید حجم زیادی از ادرار رقیق است. تولید مفرط یا نامتناسب AVP، در صورتی که مصرف آب به موازات کاهش برون‌ده ادرار کاهش داده نشود، فرد را مستعد هیپوناترمی می‌کند.

## وازوپرسین

### سنتز و ترشح

AVP یک نانوپپتید است که دارای یک حلقه دی‌سولفید شش عضوی و یک دنباله سه پپتیدی است (شکل ۱-۴۰۴).

هورمون‌های تیروئید پس از عمل جراحی طبیعی می‌شود. به وسیله تخریب تیروئید یا داروهای ضد تیروئید (متی‌مازول یا پروپیل تیواوراسیل) می‌توان سطح هورمون‌های تیروئید را کاهش داد. درمان با آنالوگهای سوماتواستاتین به شکل مؤثری سبب طبیعی شدن افزایش ترشح TSH و زیر واحد  $\alpha$  کوچک شدن حجم تومور در ۵۰٪ بیماران، و بهبود میدان بینایی در ۷۵٪ آنها می‌گردد؛ در اکثر بیماران نیز حالت یوتیروئیدی برقرار می‌شود. از آنجایی که آنالوگ‌های سوماتواستاتین باعث سرکوب شدید TSH می‌شوند، هایپوتیروئیدی بیوشیمیایی، اغلب نیاز به جایگزینی همزمان هورمون تیروئید دارد که خود ممکن است باعث کنترل رشد تومور شود.

## اختلال

## نوروهیپوفیز

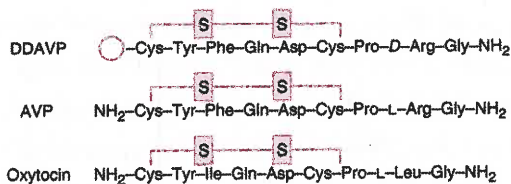
Gary L. Robertson



می‌شوند میان افراد مختلف بسیار متفاوت‌اند و به نظر می‌رسد که دلیل این تفاوت، اثرات ژنتیکی مربوط به تنظیم و حساسیت این دستگاه باشد. با این حال مقدار متوسط آستانه یا نقطه تنظیم برای رها سازی AVP هنگامی است که اسمولاریته پلاسما تقریباً  $280 \text{ mosmol/L}$  و یا سدیم پلاسما تقریباً  $135 \text{ meq/L}$  باشد؛ اگر این سطوح فقط ۲ تا ۴٪ افزایش پیدا کنند در حالت طبیعی حداکثر اثر ضد ادراری اعمال خواهد شد.

نقطه آستانه دستگاه تنظیم‌کننده اسمولاریته در افراد بزرگسال سالم نسبتاً ثابت است، ولی برخی از عوامل نظیر حاملگی، چرخه قاعدگی، استروژن، و کاهش حاد و نسبتاً شدید فشار یا حجم خون می‌توانند آستانه مذکور را پایین بیاورند. این تغییرات عمدتاً به واسطه نوروهای آورانی اعمال می‌شوند که از گیرنده‌های فشاری داخل جداری واقع در قلب و شریانهای بزرگ منشاء می‌گیرند و از طریق اعصاب واگ و زبانی - حلقی به ساقه مغز می‌روند و دنباله‌های پس‌سیناپسی آنها از آنجا به هیپوتالاموس صعود می‌کنند. این مسیرها یک تونسیسته مهاری را حفظ می‌کنند که وقتی حجم یا فشارخون بیشتر از ۱۰ تا ۲۰٪ افت می‌کند، کاهش می‌یابد. این سیستم تنظیم‌کننده فشار، احتمالاً اهمیت زیادی در فیزیولوژی ترشح AVP ندارد، چون تغییرات همودینامیک مورد نیاز برای تأثیر بر این سیستم، معمولاً در طی فعالیتهای طبیعی رخ نمی‌دهد. با این حال، سیستم تنظیم‌کننده فشاری بدون شک نقش مهمی در ترشح AVP در بیمارانی که دچار اختلالات حاد و شدید عملکرد همودینامیک شده‌اند بازی می‌کند.

ترشح AVP همچنین به‌وسیله حالت تهوع، هیپوگلیسمی حاد، کمبود گلوکوکورتیکوئیدها، سیگار کشیدن، و احتمالاً افزایش آنژیوتانسین خون نیز تحریک می‌شود. تحریکات ناشی از حالت تهوع بسیار قوی هستند، به نحوی که این تحریکات نوعاً سبب افزایش فوری ۵۰ تا ۱۰۰ برابری در میزان AVP پلاسما می‌شوند، حتی اگر حالت تهوع موقتی بوده و با استفراغ یا سایر علائم نیز همراه نباشد. به نظر می‌رسد که این تحریکات از طریق مرکز استفراغ در بصل‌النخاع عمل کرده و با تجویز داروهای ضدتهوع، نظیر



شکل ۱-۴۰ ساختمان اولیهٔ آرژینین وازوپرسین (AVP)، اکسی‌توسین، و دسموپرسین (DDAVP).

AVP از یک پیش‌ساز پلی‌پپتیدی ساخته می‌شود که شامل AVP، نوروفیزین<sup>۱</sup>، و کوپپتین<sup>۲</sup> است. هر ۳ مولکول یاد شده توسط یک زن که بر روی کروموزوم ۲۰ قرار دارد رمزنگاری می‌شوند. پس از پردازش اولیه و چین خوردن، این مولکول پیش‌ساز در وزیکول‌های عصبی - ترشحی بسته‌بندی می‌شود و به‌داخل آکسونها منتقل می‌گردد، در آنجا با پردازش بیشتر به AVP نوروفیزین و کوپپتین تبدیل می‌شود، و سپس ذخیره می‌گردد تا وقتی که از طریق اگزوسیتوز به همراه سایر اجزاء به‌داخل خون محیطی رها شود.

ترشح AVP عمدتاً بواسطه فشار اسموتیک «مؤثر» مایعات بدن تنظیم می‌شود. این کنترل به‌وسیله سلول‌های اختصاصی هیپوتالاموس موسوم به گیرنده‌های اسموزی<sup>۳</sup> انجام می‌شود که حساسیت بسیار زیادی به تغییرات جزئی در غلظت پلاسمایی سدیم و آنیون‌های آن دارند، ولی به دیگر ذرات محلول، از قبیل اوره یا گلوکز حساس نیستند. به نظر می‌رسد که این سلول‌ها دارای اجزای مهارکننده و همچنین تحریک‌کننده‌ای هستند که با هماهنگی یکدیگر یک دستگاه کنترل‌کننده دارای نقطه تنظیم<sup>۴</sup> یا آستانه برای رها سازی AVP تشکیل می‌دهند. حدود پایین‌تر از این آستانه سبب سرکوب AVP پلاسما تا سطوحی می‌شود که امکان به حداکثر رسیدن دیورز آب را فراهم می‌کند. در حدود بالاتر از آستانه، سطح AVP پلاسما به سرعت و به نسبت مستقیم با اسمولاریته پلاسما بالا می‌رود و خیلی سریع به سطوحی می‌رسد که برای ایجاد حداکثر اثر ضد ادراری کافی است. سطوح مشخصی از اسمولاریته / سدیم پلاسما که در آنها حداکثر و حداکثر سطوح مؤثر AVP در پلاسما ظاهر

1- neurophysin  
3- Osmoreceptors

2- copeptin  
4- set point

جمله انقباض عضلات صاف عروق خونی دستگاه گوارش و پوست، افای گلیکوژنولیز کبدی، و تقویت آزادسازی هورمون آدرنوکورتیکوتروپ (ACTH) بواسطه فاکتور آزادکننده کورتیکوتروپین. این اثرات بواسطه گیرنده‌های  $V_{1a}$  یا  $V_{1b}$  که با فسفولیپاز C جفت شده‌اند اعمال می‌شوند. نقش این گیرنده‌ها در فیزیولوژی و پاتوفیزیولوژی انسانی هنوز مشخص نشده است.

### متابولیسم

AVP به سرعت به‌داخل فضایی که اندازه آن تقریباً معادل حجم مایع خارج سلولی است، انتشار می‌یابد. سپس به‌صورت برگشت‌ناپذیر و با نیمه عمر ۱۰ تا ۳۰ دقیقه، از این فضا پاکسازی می‌شود. قسمت اعظم پاکسازی AVP از طریق تغییر شکل آن در کبد و کلیه‌ها صورت می‌گیرد. در طی حاملگی، کلیرس متابولیک AVP سه تا چهار برابر افزایش پیدا می‌کند، که ناشی از تولید یک پپتیداز انتهایی آمینو (N) در جفت می‌باشد.

### تشنگی

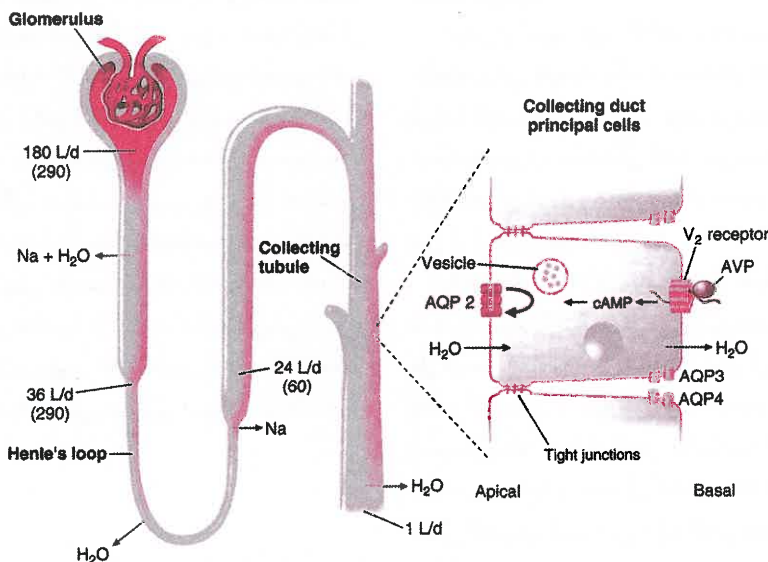
از آنجا که AVP نمی‌تواند بیشتر از حداقل مشخصی که اجباراً برای دفع ذرات محلول ادراری و تبخیر از پوست و ریه‌ها لازم است مانع از دفع آب شود، وجود یک مکانیسم برای اطمینان از دریافت آب کافی و جلوگیری از دهیدراسیون ضروری است. این وظیفه حیاتی بر عهده مکانیسم تشنگی است. همانند AVP، تشنگی نیز عمدتاً به‌وسیله یک تنظیم‌کننده اسمزی که در قسمت قدامی میانی هیپوتالاموس واقع شده است تنظیم می‌گردد. این قسمت قادر است که تغییرات بسیار جزئی در غلظت پلاسمایی سدیم و آنیون‌های آن را شناسایی کند. به نظر می‌رسد که «نقطه تنظیم» دستگاه اسمزی مولد تشنگی تقریباً ۳٪ بالاتر از نقطه تنظیم اسمزی AVP است. این نحوه تنظیم گیرنده‌های اسمزی مذکور باعث می‌شود که تشنگی، پرنوشی، و رقیق شدن مایعات بدن اتفاق نیفتند، مگر اینکه اسمولاریته / سدیم پلاسما بیشتر از ظرفیت دفاعی مکانیسم ضد ادراری افزایش پیدا کنند.

فلوفنازین می‌توان به‌طور کامل جلوی آنها را گرفت. دلیلی وجود ندارد که نشان‌دهنده تأثیر درد یا سایر استرس‌های دردناک بر AVP باشد، مگر اینکه این تحریکات سبب ایجاد یک واکنش وازوواگال همراه با تهوع و افت فشارخون شوند.

### عملکرد

مهمترین عمل فیزیولوژیک AVP (اگر نگوییم تنها عمل آن)، کاهش دفع آب از طریق افزایش غلظت ادرار است. این اثر ضدادراری با افزایش نفوذپذیری هیدرواسمونیک سلول‌های پوشاننده توبول‌های دیستال و مجاری جمع‌کننده مدولاری کلیه انجام می‌شود (شکل ۲-۴۰۴). در غیاب AVP، این سلول‌ها به آب نفوذناپذیر بوده و مقدار ناچیزی از حجم نسبتاً زیاد مایع رقیق فیلترشده‌ای را که از قسمت پروگزیمال نفرون وارد شده است، بازجذب می‌کنند. این امر منجر به دفع حجم‌های بسیار زیادی از ادرار می‌شود (تا  $2\text{ ml/kg}$  در هر دقیقه) که بسیار رقیق است (وزن مخصوص و اسمولاریته آن به ترتیب تقریباً ۱,۰۰۰ و  $50\text{ mosmol/L}$  می‌باشد). به این حالت، دیورز آبکی<sup>۱</sup> گفته می‌شود. در حضور AVP، این سلول‌ها به‌صورت انتخابی به آب نفوذپذیر شده و به این ترتیب اجازه می‌دهند که آب به طرف گرادیان اسموزی که به‌وسیله مدولای هیپرتونیک کلیه ایجاد شده است انتشار و برگشت پیدا کند. در نتیجه، مایع رقیقی که از این لوله‌ها عبور می‌کند تغلیظ شده و سرعت جریان ادرار کاهش می‌یابد. شدت این اثر ضدادراری با غلظت پلاسمایی AVP و سرعت دفع مواد محلول نسبت مستقیم دارد و در سطوح حداکثر، می‌تواند میزان دفع ادرار را تا حدود  $0.35\text{ mL}$  در دقیقه کاهش دهد و اسمولاریته ادرار را تا  $1200\text{ mosmol/L}$  بالا ببرد. در صورت دیورز یک ماده محلول مانند حالت گلوکوزوری که در دیابتی‌ها رخ می‌دهد، کاهش می‌یابد. این اثر از طریق اتصال AVP به گیرنده‌های  $V_2$  جفت شده با پروتئین G که بر روی سطح سرورزی سلول قرار دارد، و نیز فعال شدن آدنیل سیکلاز، و اتصال به‌داخل سطح لومینال کانال‌های آبی که از پروتئینی موسوم به آکوپورین<sup>۲</sup> ساخته شده‌اند، صورت می‌گیرد. گیرنده‌های  $V_2$  و آکوپورین ۲ به ترتیب توسط ژن‌های واقع بر روی کروموزوم‌های  $Xq28$  و  $12q13$  کد می‌شوند.

غلظت‌های بالای AVP چند خاصیت دیگر نیز دارند، از



**شکل ۲-۴۰ اثر ضدادراری AVP برای تنظیم حجم ادرار.** در یک فرد بالغ نمونه ۷۰ کیلوگرمی، کلیه‌ها حدود ۱۸۰ لیتر پلاسما را در هر روز پالایش می‌کنند. از این مقدار حدود ۱۴۴ لیتر (۸۰٪) به صورت ایزواسموتیک در لوله پروگزیمال بازجذب شده و حدود ۸ لیتر دیگر (۴ تا ۵٪) نیز بدون ذرات محلول، در شاخه نزولی قوس هنله بازجذب می‌شود. باقیمانده این حجم به علت بازجذب انتخابی سدیم و کلر در شاخه صعودی قوس هنله، رقیق شده و اسمولاریته آن به حدود  $60 \text{ mmol/kg}$  می‌رسد. در غیاب AVP، ادراری که از قوس هنله گذشته است عمدتاً بدون تغییر از توپول‌های دیستال و مجاری جمع‌کننده عبور می‌کند، که باعث می‌شود دیورز آبی که به حداکثر برسد. ولی در حضور AVP، آب خالص بدون ذرات محلول به طریق اسمزی از میان سلول‌های قاعده‌ای مجاری جمع‌کننده بازجذب شده و در نتیجه حجم بسیار کمتری از ادرار تخلیض شده دفع می‌گردد. این اثر ضدادراری بواسطه گیرنده  $V_2$  جفت شده با پروتئین G اعمال می‌گردد که مقدار cAMP حلقوی داخل سلولی را افزایش داده و سبب جابجایی کانال‌های آبی آکوپورین  $AQP2$  به داخل غشای رآسی سلول‌ها می‌شود. افزایشی که به این ترتیب در نفوذپذیری ایجاد می‌گردد، باعث ورود آب به داخل سلول می‌شود که سپس از طریق کانال‌های آبی  $AQP3$  و  $AQP4$  در سطح قاعده‌ای جانبی سلول به خارج انتشار می‌یابد. میزان خالص جریان آب بین دو طرف سلول، به تعداد کانال‌های آبی  $AQP2$  در غشای رآسی و قدرت شیب اسمزی بین مایع داخل توپول و مدولای کلیه بستگی دارد. اتصالات محکمی که در سطوح جانبی سلول‌ها قرار دارد مانع از جریان نامنظم آب می‌گردد.

می‌دهد؛ ولی هنوز مشخص نشده است که این عمل، فیزیولوژیک بوده و یا برای زایمان طبیعی ضروری باشد.

## نقایص ترشح و عملکرد وازوپرسین

### دیابت بی‌مزه

**خصوصیات بالینی** در صورتی که ترشح یا عملکرد AVP، ۷۵٪ یا بیشتر کاهش یابد، نتیجه معمولاً دیابت بی‌مزه خواهد بود؛ این سندرم با تولید حجم زیاد و غیرطبیعی ادرار رقیق

## اکسی‌توسین

اکسی‌توسین نیز یک نوناپتید است و تنها در اسید آمینه‌های ۳ و ۸ با AVP تفاوت دارد (شکل ۱-۴۰). با این حال، این هورمون یک اثر ضدادراری نسبتاً ضعیف دارد، و به نظر می‌رسد که اثر عمده آن در مجاری پستانی و تسهیل خروج شیر در دوران شیردهی باشد. همچنین ممکن است این هورمون به شروع یا تسهیل زایمان نیز کمک نماید، و این کار را از طریق تحریک انقباض عضلات صاف رحم انجام

شده‌اند می‌شوند.

نوعی از کمبود اولیه AVP در پلاسما، به دلیل افزایش متابولیسم آن به وسیله یک آمینوپپتیداز N ترمینال بوجود می‌آید؛ آنزیم مذکور در جفت تولید می‌شود. به این حالت دیابت بی‌مزه حاملگی گفته می‌شود، چون علائم و نشانه‌های آن در طی حاملگی ظاهر شده و معمولاً چند هفته پس از زایمان برطرف می‌شوند.

کمبود ثانویه AVP به دلیل مهار ترشح آن در نتیجه مصرف بیش‌ازحد مایعات رخ می‌دهد. به این حالت، پلی‌دیپسی اولیه گفته می‌شود و می‌توان آن را به سه زیرگروه تقسیم کرد. یکی از این زیرگروه‌ها، موسوم به دیابت بی‌مزه دیپسوزنیک<sup>۱</sup>، با افزایش نامتناسب احساس تشنگی مشخص می‌شود و علت آن کاهش نقطه تنظیم مکانیسم کنترل اسموزی است. این حالت گاهی همراه با بیماری‌های چندکانونی مغز رخ می‌دهد، از قبیل نوروسارکوئید، مننژیت سلی، یا اسکروز مولتیپل، ولی غالباً ایدیوپاتیک است. زیرگروه دوم، پلی‌دیپسی روانزاد<sup>۲</sup> نام دارد که با احساس تشنگی همراه نیست، بلکه پلی‌دیپسی ظاهراً علامتی از سایکوز یا بیماری وسواسی - اجباری است (obsessive compulsive). زیرگروه سوم، پلی‌دیپسی ایاتروژنیک (درمانزاد) است که به دلیل توصیه به افزایش مصرف مایعات برای فواید احتمالی آنها رخ می‌دهد.

نقص اولیه در خاصیت ضدادراری AVP، سبب بروز دیابت بی‌مزه نفروژنیک (کلیوی) می‌شوند. این نقائص ممکن است ژنتیکی، اکتسابی، و یا ثانویه به مصرف بعضی از داروها باشند (جدول ۱-۴۰۴). شکل ژنتیکی این بیماری معمولاً به صورت وابسته به X نیمه مغلوب منتقل شده و علت آن بروز موتاسیون در ناحیه کدکننده ژن گیرنده V<sub>2</sub> است که انتقال و / یا اتصال لیگاند را به گیرنده جهش یافته مختل می‌کند. شکلهای اتوزوم مغلوب یا غالب نیز از این بیماری وجود دارد که به دلیل بروز موتاسیون‌هایی در ژن کدکننده پروتئین آکواپورین<sup>۳</sup> رخ می‌دهد. این جهش‌ها موجب نقص کامل یا ناکامل در انتقال این کانال‌های آبی یا فعالیت آنها می‌شوند. این کانال‌ها در لوله‌های دیستال و جمع‌کننده کلیه نقش ضدادراری ایفا می‌کنند.

مشخص می‌شود. حجم ادرار ۲۴ ساعته در این سندرم بیشتر از ۵۰ mL به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن و اسمولاریته آن کمتر از ۳۰۰ mosmol/L است. پرادراری این بیماری باعث ایجاد نشانه‌های تکرر ادرار، شب‌ادراری، و یا ناکتوری می‌شود، که باعث مختل شدن خواب شده و سبب ایجاد احساس خستگی خفیف در طی روز و یا احساس خواب‌آلودگی می‌گردد. این سندرم همچنین باعث افزایش خفیف در اسمولاریتی پلاسما می‌شود که باعث تحریک تشنگی و افزایش متناسب در مصرف مایعات (پلی‌دیپسی) می‌گردد. بروز علائم بالینی دهیدراسیون شایع نیست، مگر اینکه تشنگی و / یا افزایش جبرانی دریافت مایعات نیز مختل باشد.

### ایتولوژی

کمبود اولیه ترشح AVP معمولاً به دلیل آژنزی یا تخریب برگشت‌ناپذیر نوروهیپوفیز رخ می‌دهد. اسامی مختلفی که به این حالت اطلاق می‌شوند عبارت‌اند از: دیابت بی‌مزه (DI) نوروهیپوفیزی، DI نوروزنیک، DI کرانیال، DI هیپوفیزی، یا DI مرکزی. این اختلال می‌تواند بدلائل مختلف مادرزادی، اکتسابی، یا ژنتیکی رخ دهد، ولی تقریباً نیمی از موارد آن در بزرگسالان ایدیوپاتیک هستند (جدول ۱-۴۰۴). موارد DI هیپوفیزی ناشی از جراحی نوروهیپوفیز یا اطراف آن در عرض ۲۴ ساعت ظاهر می‌شوند. بعد از گذشت چند روز، ممکن است به مدت ۲ تا ۳ هفته به آنتی‌دیورز نامتناسب تبدیل شوند و بعد از آن ممکن است DI عود کند یا نکند. پنج نوع DI هیپوفیزی با منشأ ژنتیکی شناخته شده است، شایع‌ترین آنها به صورت اتوزوم غالب انتقال می‌یابد و به دلیل موتاسیون‌های پراکنده‌ای به وجود می‌آید که در ناحیه کدکننده ژن AVP - نوروفیزین II (یا AVP-NP II) رخ می‌دهند. همه این جهش‌ها سبب تغییر یک یا چند اسید آمینه می‌شوند که در پردازش و / یا چین خوردن صحیح پروهورمون، نقش بسیار مهم و شناخته شده‌ای دارند، و لذا در روند پردازش و انتقال آن از طریق شبکه آندوپلاسمی، اختلال ایجاد می‌کنند. پیش‌سازهای جهش‌یافته، به دلیل بد تا خوردن در سلول انباشته شده و تولید AVP طبیعی توسط آل نرمال را مختل می‌کنند و در نهایت موجب تخریب سلول‌های ماگنوسلولر که در آن تولید

1- dipsogenic DI

2- psychogenic polydipsia

3- aquaporin

دیابت بی مزه هیپوفیزی

اکتسابی

ترومای سر (بسته و نفوذی) شامل جراحی هیپوفیز  
نئوپلاسمها  
اولیه

کرانیوفارنژیوم  
آدنوم هیپوفیز (فوق زینی)  
دیس ژرمینوم  
مننژیوم  
متاستاتیک (ریه، پستان)  
هماتولوژیک (لنفوم، لوکمی)  
گرانولوماها  
سارکوئیدوز  
هیستوسیتوز  
گرانولوم منتشر

عقونی

مننژیت مزمن  
انسفالیت ویروسی  
توکسوپلاسموز

التهابی

انفانادیولونوروهیپوفیزیت لنفوسیتی  
گرانولوماتوز وگنر  
لوپوس اریتماتو  
اسکلرودرما  
نوکسینه‌های شیمیایی  
تترودونوکسین  
سم مار

عروقی

سندرم شیهان  
آنوریسم (کاروتید داخلی)  
بای پس آنورتوکرونی  
انسفالوماتی هیپوکسیک

ایدیوپاتیک

مالفورماسیونهای مادرزادی  
دیس پلازی سینوآپتیک  
نقائص خط میانی کرانیوفاسیال  
هولوپروزنسفال  
هیپوزنزی، اکتونی هیپوفیز

ژنتیکی

آنوزوم غالب (ژن AVP نوروفیزین)  
(ژن AVP نوروفیزین)  
آنوزوم مغلوب  
نوع A (ژن AVP نوروفیزین)  
نوع B (ژن AVP نوروفیزین)  
نوع C (ژن [4p-WF S1] Wolfson's)  
وابسته به X مغلوب (Xq28)

دیابت بی مزه حاملگی

حاملگی (سه ماهه دوم و سوم)

دیابت بی مزه نفروژنیک

اکتسابی

داروها

لینوم  
دمکلو سیکلین  
متوکسی فلوران  
آمفوتریسین B  
آمینوگلیکوزیدها  
سیس پلاتین  
ریفامپین  
فوسکارنت  
متابولیک  
هیپرکلسمی، هیپرکلسمی اوری  
هیپوکالمی

اسداد (حالب یا بیشابراه)

عروقی

بیماری و صفت سلول داسی  
ایسکمی (نکروز حاد نوبولی)

گرانولوماها

سارکوئیدوز

نئوپلاسمها

سارکوم

انفیلتراسیون

امیلوئیدوز

ایدیوپاتیک

ژنتیک

وابسته به X مغلوب (ژن گیرنده AVP2)

آنوزوم مغلوب (ژن ۲ کراپورین ۲)

آنوزوم غالب (ژن ۲ کراپورین ۲)

پلی دیسی اولیه

اکتسابی

روانزاد

اسکیزوفرنی

اختلالات وسواسی اجباری

دیپسوزنیک (تنشگی غیرطبیعی)

گرانولوماها (سارکوئیدوز)

عقونها (مننژیت سلی)

ترومای سر (بسته و نفوذی)

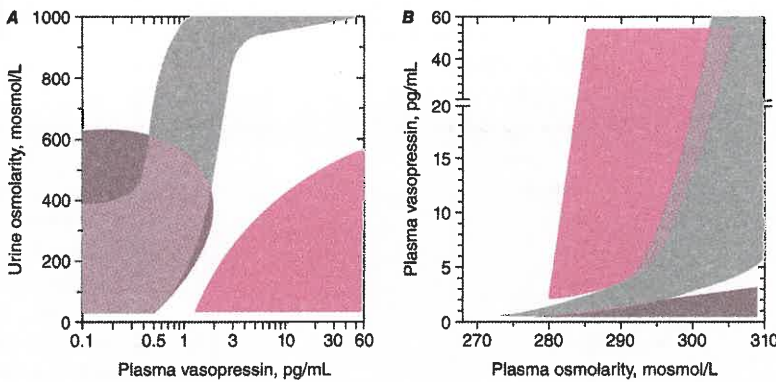
دمیلیتاسیون (اسکلروز مولتیل)

داروها

ایدیوپاتیک

ایاتروژنیک





**شکل ۳-۴۰** ارتباط میان سطح AVP پلاسما با اسمولاریته ادرار (A) و اسمولاریته پلاسما (B) قبل و در حین آزمایش محرومیت از مایعات و انفوزیون سالین هیپرتونیک در افراد طبیعی و بیماران مبتلا به پرنوشی اولیه (ناحیه آبی)، دیابت بی مزه هیپوفیزی (ناحیه سبز)، یا دیابت بی مزه نفروژنیک (ناحیه صورتی).

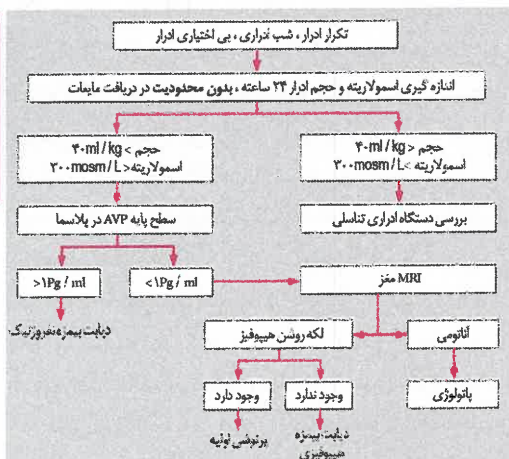
کمبود ترشح یا نقص عملکرد AVP شدت کمتری دارد؛ به نحوی که محرکهای متوسطی مانند عدم مصرف مایعات به مدت چند ساعت، سیگار کشیدن، و یا رفلکس وازوواگال، موجب افزایش اسمولاریته ادرار تا ۸۰۰ میلی اسمول در لیتر می شود. با این حال، حتی زمانی که نقص ناکامل باشد، ارتباط بین اسمولاریته ادرار و سطح AVP پلاسما (در مبتلایان به DI نفروژنیک (شکل ۳-۴۰) و یا ارتباط بین AVP پلاسما و اسمولاریته و سدیم پلاسما (در مبتلایان به DI هیپوفیزی (شکل ۳-۴۰B) کمتر از حد طبیعی است.

در پلی دیپسی اولیه، پاتوژنز پلی دیپسی و پلی اوری، برعکس چیزی است که در دیابت بی مزه هیپوفیزی، نفروژنیک، و حاملگی رخ می دهد؛ در پلی دیپسی اولیه ناهنجاری در ادراک یا حس تشنگی موجب افزایش دریافت مایعات و افزایش آب بدن می شود که در نتیجه آن اسمولاریته / سدیم پلاسما، میزان ترشح AVP، و غلظت ادرار کاهش می یابد. رقیق شدن ادرار، سبب افزایش جبرانی دفع آب آزاد از ادرار می شود که مقدار آن، نسبت مستقیمی با مقدار مصرف مایعات داشته و بدین ترتیب اسمولاریته / سدیم پلاسما را در ۱ تا ۲ درصد پایین تر از سطح پایه، ثابت می کند. بنابراین هایپوناترمی و افزایش حجم مایعات بدن به نحوی که از نظر بالینی قابل ملاحظه باشد شایع نیست، مگر اینکه پلی دیپسی بسیار شایع باشد یا دیورز جبرانی آب در اثر مصرف یک دارو یا ابتلا به یک بیماری که ترشح AVP

نقائص ثانویه پاسخ ضدادراری به AVP، ناشی از خود پلی اوری هستند. این نقائص به دلیل شسته شدن و از بین رفتن گردان غلظتی مدولا و / یا مهار عملکرد آکوپورین ایجاد می شوند. این حالات معمولاً ۲۴ تا ۴۸ ساعت پس از اصلاح پلی اوری برطرف می شوند، ولی می توانند تفسیر نتایج آزمایشاتی که برای تشخیص افتراقی بیماری انجام گرفته اند را دشوار سازند.

**پاتوفیزیولوژی** اگر نقص AVP به علت دیابت بی مزه هیپوفیزی، حاملگی، یا نفروژنیک باشد، پلی اوری ایجاد شده سبب کاهش اندکی (۱ تا ۲٪) در آب بدن و افزایش متناسبی در اسمولاریته و غلظت سدیم پلاسما می گردد که احساس تشنگی را تحریک می کند و باعث افزایش جبرانی مصرف آب می شود. در نتیجه، هیپوناترمی و علایم فیزیکی یا آزمایشگاهی مبنی بر دهیدراسیون در این بیماران رخ نمی دهد، مگر اینکه بیمار مشکلی از نظر احساس تشنگی داشته باشد و یا بدلا یلی قادر به نوشیدن مایعات نباشد.

در دیابت بیمه هیپوفیزی و نفروژنیک شدت نقص در ترشح یا عملکرد AVP در بیماران مختلف بسیار متفاوت است. در بعضی از بیماران، کمبود ترشح یا نقص عملکرد AVP به حدی شدید است که حتی محرکهای شدیدی نظیر حالت تهوع یا دهیدراسیون شدید نیز سطح AVP پلاسما را به حد کافی افزایش نمی دهند. با اینحال، در سایر بیماران



**شکل ۴-۴۰** تأثیر درمان با دسموپرسین بر تعادل آب در بیماران مبتلا به دیابت بی مزه هیپوفیزی بدون عارضه. توجه کنید که این درمان به سرعت سبب کاهش احساس تشنگی و کاهش مصرف مایعات و نیز طبیعی شدن حجم برون ده ادرار می گردد، درحالی که حجم آب بدن (وزن) تنها اندکی افزایش یافته و اسمولاریته / سدیم پلاسما نیز کاهش پیدا می کند.

پیش و پس از تزریق دسموپرسین در مبتلایان به DI هیپوفیزی نسبی، DI نفروژنیک نسبی و پلی دیپسی اولیه مشترک است. این اختلالات را می توان به کمک اندازه گیری AVP پلاسما در خلال تست محرومیت از مایعات و با مقایسه همزمان آن با اسمولاریته پلاسما و ادرار از یکدیگر تشخیص داد (شکل ۳-۴۰). با این حال، این رویکرد نمی تواند به وضوح DI هیپوفیزی نسب و پلی دیپسی اولیه را از یکدیگر تشخیص دهد، مگر اینکه اندازه گیری ها در زمانی انجام شده باشند که اسمولاریته و سدیم پلاسما در محدوده طبیعی یا بالاتر از آن باشند. زمانی که ادرار غلیظ شده باشد، رسیدن به سطوح ذکر شده تنها به وسیله محرومیت از مایعات دشوار خواهد بود. بنابراین معمولاً آنفوزیون کوتاه مدت سالین ۳ درصد (۱۰۰/۱۰۰ mL) به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن در دقیقه به مدت ۶۰ تا ۹۰ دقیقه) و سپس تکرار اندازه گیری AVP پلاسما ضروری خواهد بود.

یک روش ساده تر اما با همان درجه از اعتبار برای افتراق

درونزاد را تحریک یا عمل آن را تقلید می کند، مختل گردد. افزایش اسمولاریته و سدیم پلاسما در نتیجه محرومیت از مایعات یا مصرف سالین هیپرتونیک به طور طبیعی AVP پلاسما را افزایش می دهد. با این حال افزایش جبرانی غلظت ادرار معمولاً از حد طبیعی کمتر است زیرا پلی اوری به تنهایی به صورت موقت ظرفیت کلیه ها برای تغلیظ ادرار را کاهش می دهد. بنابراین حداکثر اسمولاریته ادرار در زمان محرومیت از مایعات غالباً تفاوتی با حداکثر اسمولاریته ادرار در مبتلایان به DI نفروژنیک نسبی یا DI هیپوفیزی نسبی نخواهد داشت.

**تشخیص افتراقی** هنگامی که در غیاب گلوکوزوری شکایتهای تکرار ادرار، شب ادراری، ناکتوری، و / یا احساس تشنگی مداوم وجود داشته باشند، باید ضمن مصرف مایعات به میزان دلخواه، احتمال وجود D1 با جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته بررسی شود. اگر حجم این نمونه از ۵۰ mL/kg در روز (۳۵۰۰ mL در یک مرد ۷۰ kg) بیشتر شود، و اسمولاریته آن کمتر از ۳۰۰ میلی اسمول در لیتر باشد D1 تأیید می شود و بیمار باید برای تعیین نوع D1 و انتخاب درمان مناسب تحت بررسی بیشتر قرار گیرد.

گاه نوع DI با توجه به شرح حال و وضعیت بالینی بیمار مشخص می شود. با این حال، معمولاً شاخص تعیین نوع D1 یا وجود ندارد و یا مبهم و گمراه کننده است و دیگر رویکردها لازم هستند. در رویکرد سنتی در صورتی که سطح پایه اسمولاریته و سدیم پلاسما در محدوده طبیعی باشد، تأثیر محرومیت از مایعات و تزریق هورمون ضد ادراری بر اسمولاریته ادرار بررسی می شود. اگر محرومیت از مایعات بدون اینکه موجب تغلیظ ادرار شود، اسمولاریته و سدیم پلاسما را به بیش از محدوده طبیعی افزایش دهد، رویکرد سنتی برای تشخیص کافی است. در این شرایط، پلی دیپسی اولیه و نقص نسبی در ترشح و فعالیت AVP رد شده و با توجه به تأثیری که تزریق ۲ μg دسموپرسین (آنالوگ AVP) بر اسمولاریته ادرار بر جای می گذارد، مشخص می شود که بیمار مبتلا به DI هیپوفیزی شدید است یا DI نفروژنیک شدید. با این حال اگر نتیجه محرومیت از مایعات تغلیظ ادرار باشد این رویکرد هیچ ارزش تشخیصی نخواهد داشت یا ارزش آن اندک خواهد بود؛ چرا که افزایش اسمولاریته ادرار

آزمایشی با دسموپرسین است. این اقدام باید همراه با پایش دقیق سدیم سرم و همچنین خروجی ادرار و ترجیحاً در بیمارستان انجام گیرد؛ زیرا در صورتی که بیمار پلی‌دیپسی اولیه داشته باشد، دسموپرسین طی ۸ تا ۲۴ ساعت موجب هیپوناترمی خواهد شد.

### درمان دیابت بی‌مزه

علامیم و نشانه‌های ناشی از دیابت بی‌مزه هیپوفیزی بدون عارضه را می‌توان به‌طور کامل به‌وسیله درمان با دسموپرسین (DDAVP) برطرف نمود. این دارو یک آنالوگ سنتتیک AVP است (شکل ۱-۴۰۴) که به‌صورت انتخابی بر گیرنده‌های  $V_2$  عمل کرده و سبب افزایش غلظت ادرار و کاهش جریان ادرار می‌شود. اثرات این دارو به مقدار دوز آن بستگی دارد. همچنین، مقاومت این دارو در مقابل تخریب بسیار بیشتر از AVP است و طول مدت اثر آن سه تا چهار برابر بیشتر از AVP است. دسموپرسین (DDAVP) را می‌توان به‌صورت تزریق وریدی یا زیرجلدی، استنشاق از راه بینی، یا قرصهای خوراکی مصرف کرد. دوز موردنیاز برای کنترل کامل دیابت بی‌مزه هیپوفیزی بسیار متنوع است، و بستگی به بیمار و روش تجویز دارو دارد. با این حال دوز آن در بالغین معمولاً در حدود  $1-2 \mu\text{g}$  یک یا دوبار در روز به‌صورت تزریقی،  $10-20 \mu\text{g}$  دو یا سه بار در روز به‌صورت اسپری بینی، یا  $100-400 \mu\text{g}$  دو یا سه بار در روز به‌صورت خوراکی است. اثر ضدادراری دارو به سرعت ظاهر می‌شود، که به‌طور متوسط ۱۵ دقیقه پس از تزریق تا ۶۰ دقیقه پس از مصرف خوراکی آن است. اگر دسموپرسین با دوزهای کافی برای طبیعی کردن کامل اسمولاریته  $\text{mOsmol/L}$  (۸۰۰-۴۰۰) و جریان (۱۵-۳۰  $\text{mL/kg}$ ) ادرار ۲۴ ساعته تجویز شود، افزایش خفیفی (۱ تا ۳٪) در میزان آب کلی بدن ایجاد کرده و به‌طور متناسبی اسمولاریته پلاسما و غلظت سدیم آن را کاهش می‌دهد. این اثرات به سرعت احساس تشنگی و پرنوشی را از بین می‌برند (شکل ۴-۴۰۴). در نتیجه تعادل آب بدن در محدوده طبیعی حفظ می‌شود. هیپوناترمی رخ نخواهد داد مگر اینکه حجم ادرار بسیار کم شود (کمتر از  $10 \text{ mL/kg}$  در روز) یا بیمار

DI هیپوفیزی از DI نفروژنیک و پلی‌دیپسی اولیه عبارت است از اندازه‌گیری سطح پایه AVP است؛ هدف از این اندازه‌گیری تعیین ضرورت انجام MRI مغز و همچنین بررسی کافی بودن این MRI برای تشخیص است (تصویر ۴-۴۰۴). اگر سطح AVP پلاسما در شرایطی که بیمار محدودیتی از نظر دریافت مایعات ندارد طبیعی یا افزایش یافته باشد ( $> 1 \text{ pg/mL}$ ) در صورتی که از آزمایش‌های حساس و اختصاصی استفاده شده باشد، پلی‌دیپسی اولیه و DI هیپوفیزی هر دو رد شده و ابتلای بیمار به DI نفروژنیک تایید می‌شود (در صورت لزوم می‌توان این تشخیص را با ۱-۲ روز درمان سرپایی بیمار با دسموپرسین مسجل ساخت. با این حال اگر سطح پایه AVP پایین یا غیرقابل تشخیص باشد ( $< 1 \text{ pg/mL}$ ) DI نفروژنیک بسیار نامحتمل خواهد بود و می‌توان برای افتراق DI هیپوفیزی از پلی‌دیپسی اولیه از MRI مغز بهره گرفت. در اکثر بالغین و اطفال سالم، هیپوفیز خلفی یک سیگنال بسیار متراکم در تصاویر سائیتال میانی بر پایه  $T_1$  ایجاد می‌کند. در بیماران مبتلا به دیابت بی‌مزه هیپوفیزی (حتی اگر کمبود AVP نسبی باشد)، این «نقطه روشن» در تصویر MRI، همیشه غایب بوده و یا به‌صورت غیرطبیعی کوچک است؛ ولی این تصویر در افراد مبتلا به پرنوشی اولیه تقریباً همیشه مشاهده می‌شود. همچنین MRI دریافتن پاتولوژی‌های مسئول بروز DI هیپوفیزی یا انواع دیسوزنیک پلی‌دیپسی اولیه نیز مفید است (شکل ۲-۴۰۴). مشکل اصلی MRI این است که این روش تصویربرداری در تشخیص نوع DI در مبتلایان به زین خالی قابل اعتماد نیست زیرا این بیماران حتی در صورتی که فعالیت و میزان ترشح AVP آنها طبیعی باشد نیز معمولاً فاقد نقطه روشن هستند. همچنین نمی‌توان از MRI جهت افتراق DI هیپوفیزی از نفروژنیک استفاده کرد زیرا بسیاری از مبتلایان به DI نفروژنیک نیز فاقد نقطه روشن هیپوفیز خلفی هستند؛ علت این امر احتمالاً این است که ترشح و جایگشت AVP در این بیماران به صورت غیرطبیعی بالا است.

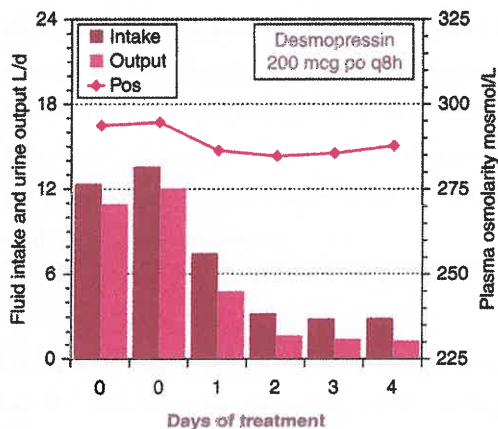
در صورتی که انجام MRI و / یا اندازه‌گیری‌های AVP با حساسیت و اختصاصیت مناسب و تست محرومیت از مایعات ممکن یا مطلوب نباشد، یک روش دیگر در افتراق بین DI هیپوفیزی، DI نفروژنیک و پلی‌دیپسی اولیه درمان

ندارد، اما نوع ایاتروژنیک ممکن است با آموزش بیمار اصلاح شود. برای به حداقل رساندن خطر مسمومیت با آب، باید به همه بیماران در مورد مصرف داروهای دیگر نظیر دیورتیک‌های تیازیدی یا کاربامازپین (Tegretol) که می‌توانند به صورت مستقیم یا غیرمستقیم سبب اختلال در دفع آب آزاد از طریق ادرار شوند، هشدار داد.

پلی‌اوری و پلی‌دیسی ناشی از DI نفروژنیک به درمان با دوز استاندارد دسموپرسین پاسخ نمی‌دهند. اگر مقاومت نسبی باشد، ممکن است پاسخ به درمان با دوزهای ۱۰ برابر ایجاد شود اما این درمان بسیار گران و در درازمدت نامناسب است. با این حال، معمولاً درمان با دوزهای متعارف یک دیورتیک تیازیدی و / یا آمیلوراید در ترکیب با رژیم کم‌نمک (low sodium) و یک مهارکننده سنتز پروستاگلندین (مانند ایندومتاسین)، پلی‌اوری و پلی‌دیسی را به میزان ۳۰ تا ۷۰ درصد کاهش می‌دهد و در برخی از بیماران ممکن است کاملاً پلی‌اوری و پلی‌دیسی را برطرف نماید. اثرات جانبی مانند هایپوکالمی و ناراحتی معده را می‌توان با استفاده از آمیلوراید یا مکمل‌های پتاسیم و مصرف دارو همراه غذا به حداقل رساند.

### هیپرناترمی هیپودیسیک

علت افزایش اسمولاریته / سدیم پلاسما به بیش از محدوده طبیعی (هیپرناترمی هیپرناتونیک) می‌تواند کاهش مایعات تام بدن یا افزایش سدیم تام بدن باشد. در صورتی که فرد نتواند آب از دست رفته از طریق ادرار یا دیگر طرق نامحسوس را جبران کند، دچار کمبود مایعات تام بدن می‌شود؛ خواه میزان دفع مایعات وی طبیعی باشد یا افزایش یافته باشد. کاهش دریافت می‌تواند ناشی از محرومیت از آب یا کاهش تشنگی (هیپودیسی) باشد. شایع‌ترین علت افزایش سدیم تام بدن هیپرآلدوسترونیزم اولیه است (فصل ۴.۶)؛ از علل نادر این وضعیت می‌توان به نوشیدن سالی‌ن هیپرناتونیک به شکل آب دریا یا شیرخشکی که به درستی تهیه نشده باشد اشاره کرد. با این حال حتی در این اشکال هیپرناترمی نیز عدم دریافت آب کافی دخیل است. تمرکز این فصل بر هیپرناترمی هیپودیسیک (هیپوناترمی ناشی از نقص در مکانیسم تشنگی) است.

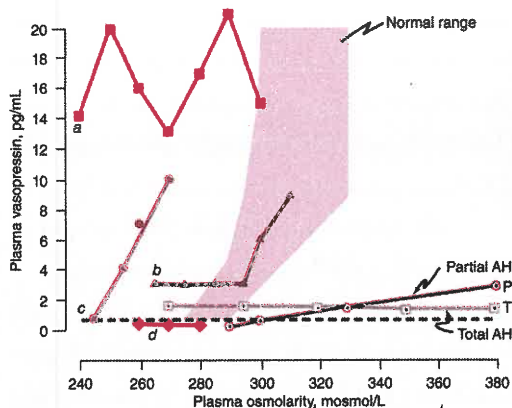


**شکل ۴-۵** تأثیر درمان با دسموپرسین بر دریافت مایعات. (نوارهای آبی)، دفع ادراری (نوارهای نارنجی)، و اسمولاریته پلاسما (خط قرمز) در بیمار مبتلا به DI هیپوفیزی بدون عارضه، توجه داشته باشید که درمان به سرعت دریافت مایعات و دفع ادراری را تا سطح طبیعی کاهش می‌دهد و تنها مقدار اندکی آب بدن افزایش می‌یابد که با کاهش مختصر اسمولاریته پلاسما مشخص می‌شود.

(به علت ابتلا به یک اختلال دیگر در مکانیسم تشنگی یا تصور غلط) آب زیادی دریافت کرده باشد. خوشبختانه اختلالات تشنگی نادر هستند و اگر به بیمار آموزش داده شود که تنها در زمانی که واقعاً تشنه است آب بنوشد، می‌توان با آموزش بیمار درباره خطرات نوشیدن مایعات به عللی غیر از تشنگی از بین برد. بنابراین معمولاً می‌توان دسموپرسین را با اطمینان و با مقادیر کافی برای حفظ برون‌ده کاملاً طبیعی ادرار (حدود ۳۰-۱۵ mL/kg در روز) تجویز کرد، بدون اینکه نیازی به قطع متناوب دارو برای جلوگیری از مسمومت با آب داشته باشند.

پلی‌دیسی اولیه را نمی‌توان با اطمینان توسط دسموپرسین یا هر داروی ضد ادراری دیگری درمان کرد، زیرا مهار پلی‌اوری سبب از بین رفتن میل به نوشیدن نمی‌گردد. بنابراین اگر مقدار ادرار کاملاً طبیعی باشد، هایپوناترمی و / یا دیگر علائم مسمومیت با آب در عرض ۲۴ تا ۴۸ ساعت ظاهر می‌شوند. آموزش بیمار ممکن است موجب درمان پلی‌دیسی ایاتروژنیک بشود اما در مورد DI روانزاد و یا دیپسوژنیک روش موثری وجود

خاص در جزء مهارى مکانیسم تنظیم اسمزی است. در خط C (●)، AVP پلاسما در ارتباط نزدیکی با اسمولاریته پلاسما و قبل از اینکه اسمولاریته پلاسما به حد طبیعی برسد افزایش پیدا می‌کند؛ در این حالت نقطه تنظیم اسمزی پایین‌تر از حد طبیعی قرار دارد. در خط d (◆)، به نظر می‌رسد که AVP پلاسما با تنظیم اسمزی ارتباط طبیعی دارد، و احتمالاً اثر نامتناسب ضداذدراری به علل دیگری ایجاد شده است.



**ویژگی‌های بالینی هیپرناترمی هیپودیسپیک، سندرمی** است که با دهیدراسیون هیپرتونیک مزمن یا راجعه مشخص می‌شود. شدت هیپرناترمی این بیماران متفاوت بوده و معمولاً با علائم هیپوولمی همراه است، از جمله تاکی‌کاردی، افت فشارخون وضعیتی، ازوتمی، هیپراوریسمی، و هیپوکالمی ثانویه به هیپرآلدوسترونیزم. ضعف عضلانی، درد، رابدومیولیز، هیپرگلیسمی، هیپرلیپیدمی، و نارسایی حاد کلیه نیز ممکن است رخ دهند. به ندرت ممکن است بیمار دچار اوبنئانداسیون یا کما شود. علی‌رغم کاهش نامتناسب سطح AVP پلاسما، بیمار معمولاً در ابتدای مراجعه دچار DI نیست؛ اما ممکن است در حین رهیدراسیون و بازگشت حجم و فشار خون اسمولاریته / سدیم پلاسما به حالت طبیعی و کاهش بیش از پیش AVP پلاسما فرد دچار DI شود.

**اتیولوژی** فقدان احساس تشنگی معمولاً به علت هایپوژنز یا تخریب گیرنده‌های اسموزی در هیپوتالاموس قدامی است. این گیرنده‌ها مسئول تنظیم حس تشنگی هستند. این نقائص می‌توانند ناشی از اختلالات مادرزادی مختلف در ساختارهایی از مغز که در خط وسط قرار گرفته‌اند باشند، یا به صورت اکتسابی در نتیجه بیماری‌هایی مانند انسداد شریان رابط قدامی، تومورهای اولیه یا متاستاتیک هیپوتالاموس، ضربه به سر، جراحی، بیماری‌های گرانولوماتوز مانند سارکوئیدوز و هیسیتوسیتوز، AIDS و انسفالیت ناشی از سایتومگالوویروس ایجاد گردند. به دلیل پروگزیمال بودن این نقائص معمولاً عملکرد اسمورسپتورها که میزان ترشح AVP را تنظیم می‌کنند نیز مختل می‌شود. بنابراین، پاسخ مکانیسم ترشح AVP به تحریکات هیپراسموتیک، ضعیف یا صفر است (شکل ۶-۴۰۴). اما در بیشتر موارد AVP در پاسخ به تحریکات غیراسموتیک (مثل

**شکل ۶-۴۰۴** ناهمگونی اختلال عملکرد تنظیم اسمزی در هیپرناترمی آدیپسیک (AH) و سندرم وضعیت نامتناسب ضداذدراری (SIAD). هر کدام از خطوط به صورت شماتیک ارتباط میان AVP پلاسما را با اسمولاریته پلاسما در طی مصرف زیاد آب و / یا انفوزیون سالین ۰.۹٪ در بیماران مختلف مبتلا به AH (علائم توخالی) یا SIAD (علائم توپر) نشان می‌دهد. ناحیه هاشور خورده نشان‌دهنده محدوده طبیعی این ارتباط است. خط شکسته افقی نمایانگر غلظتی از AVP پلاسما است که مقادیر کمتر از آن را نمی‌توان در پلاسما تشخیص داد و در این غلظتها معمولاً تغلیظ ادراری رخ نمی‌دهد. خطوط P و T بیمارانی را نشان می‌دهند که مبتلا به یک نقص ویژه در تنظیم اسمزی احساس تشنگی و AVP، به صورت نسبی (○) یا کامل (□) می‌باشند. در گروه اخیر، میزان AVP پلاسما در پاسخ به افزایش یا کاهش اسمولاریته پلاسما تغییری نمی‌کند، ولی در محدوده‌ای باقی می‌ماند که حتی اگر مصرف بیش از حد مایعات سبب بروز هیپوناترمی هیپوتونیک شود، برای تغلیظ ادرار کافی خواهد بود. بعکس اگر نقص تنظیم اسمزی نسبی باشد (○)، رهیدراسیون بیمار سبب مهار AVP پلاسما می‌گردد، به شکلی که قبل از کاهش اسمولاریته و سدیم پلاسما به حد طبیعی، باعث رقیق شدن ادرار و پرادراری می‌شود. خطوط a تا d نقائص مختلفی را که در تنظیم اسمزی AVP پلاسما در بیماران مبتلا به SIADH یا SIAD وجود دارند نشان می‌دهند. در خط a (■)، AVP پلاسما به شکل قابل‌ملاحظه‌ای افزایش یافته و بدون ارتباط با تغییرات اسمولاریته پلاسما نوسانات وسیعی نشان می‌دهد، که بیانگر از میان رفتن کامل تنظیم اسمزی است. در خط b (▲)، AVP پلاسما در حدی که کمی بالاتر از حالت عادی است ثابت می‌ماند تا وقتی که اسمولاریته پلاسما به محدوده طبیعی برسد؛ در این حالت AVP به شکل متناسبی افزایش پیدا می‌کند؛ این حالت بیانگر وجود یک نقص



هیپرناترمی به علت احتباس شدید یا مصرف بیش از حد سدیم را نیز می‌توان از هیپرناترمی هیپودیپسیک افتراق داد؛ چرا که در این حالت فرد احساس تشنگی کرده و نشانه‌های فیزیکی و آزمایشگاهی هیپرولمی (و نه هیپولمی) را نشان می‌دهد.

### درمان هیپرناترمی هیپودیپسیک

هیپرناترمی هیپودیپسیک در بیمار هوشیار و دارای همکاری با تجویز خوراکی آب و در بیمار غیرهوشیار و بدون همکاری با مایعات هایپوتون (سالیन ۰/۴۵ درصد یا دکستروز ۵٪ و آب) درمان می‌شود. تعداد لیترهای آب آزاد موردنیاز برای اصلاح میزان کمبود ( $\Delta FW$ ) را می‌توان از روی وزن بدن برحسب کیلوگرم ( $BW$ ) و غلظت سدیم سرم برحسب  $\text{mmol/L } (S_{Na})$ ، به‌وسیله فرمول زیر تخمین زد:

$$\Delta FW = 0.5 BW \times [(S_{Na} - 140) / 140]$$

اگر میزان گلوکز سرم ( $S_{Glu}$ ) افزایش یافته باشد، مقدار اندازه‌گیری شده  $S_{Na}$  را باید اصلاح کرد ( $S_{Na}^*$ ):

$$S_{Na}^* = S_{Na} + [(S_{Glu} - 90) / 36]$$

مقدار آب محاسبه شده از فرمول‌های فوق به اضافه مقداری که به‌طور مداوم به‌صورت غیرمحسوس و از طریق ادرار دفع می‌شود، باید طی مدت ۲۴ تا ۴۸ ساعت برای بیمار تجویز شود. پایش دقیق سدیم سرم و همچنین میزان دریافت مایعات و برونده ادراری ضروری است، چون بسته به شدت اختلال گیرنده‌های اسمزی، بعضی از بیماران به دیابت بی مزه ناشی از کمبود AVP دچار می‌شوند که برای رهیدراسیون کامل، به درمان با دسموپرسین نیاز دارد؛ سایر بیماران، درصورت هیدراسیون بیش از حد، به هیپوناترمی و سندرمی شبیه به اثر نامتناسب ضد ادراری (SIAD) دچار خواهند شد. در صورت وجود هیپرگلیسمی و/یا هیپوکالمی، انسولین و/یا پتاسیم موردنیاز باید به بیمار داده شود و می‌توان انتظار داشت که پس از کامل شدن رهیدراسیون مصرف هر دوی آنها قطع گردد. اوره / کراتینین پلاسما را در ضمن درمان باید بدقت کنترل کرد تا علایم نارسایی حاد کلیوی، در

تهوع) یا کاهش شدید حجم یا فشار خون، در حد طبیعی افزایش می‌یابد؛ این مسئله نشان می‌دهد نوروهیپوفیز سالم است.

### پاتوفیزیولوژی فقدان احساس تشنگی باعث عدم

مصرف آب کافی برای جایگزینی مایع دفع شده از راه‌های کلیوی و غیرکلیوی می‌شود. در نتیجه به طور معمول پیش از اینکه اختلال تشخیص داده شود، اسمولاریته و سدیم پلاسما به سطوح بسیار زیاد افزایش می‌یابد. در بیشتر موارد، نقش دفع ادراری مایعات در دئیدراسیون ناچیز یا صفر است؛ زیرا حتی در این شرایط AVP به حدی که برای تغلیظ ادرار لازم است ترشح می‌شود. به نظر می‌رسد که این اختلال در بعضی از بیماران از تحریک هیپوولمیک و/یا تخریب ناقص گیرنده‌های اسمزی AVP ناشی می‌شود، چرا که در این بیماران سطح AVP کاهش یافته و DI در خلال دئیدراسیون بروز می‌یابد (شکل ۶-۴۰۴). با این حال در دیگر بیماران سطح AVP در هنگام رهیدراسیون کاهش نمی‌یابد (حتی اگر هیدراسیون بیش از حد باشد). بنابراین این دسته دچار یک سندرم هیپوناترمیک می‌شوند که افتراق آن از آنتی‌دیورز نامتناسب ممکن نیست. این موضوع نشان می‌دهد که احتمالاً گیرنده‌های اسمزی AVP به طور طبیعی بر نوروهیپوفیز تأثیرات مهارى و تحریکی دارند و همچنین این بیماران دیگر نمی‌توانند ترشح تونیک این هورمون را تحریک یا سرکوب کنند چرا که هر دو نوع تأثیر تحریکی و مهارى به کلی از بین رفته‌اند، در تعداد اندکی از بیماران، نوروهیپوفیز نیز دچار نقص است، و در نتیجه، ترکیبی از دیابت بی مزه هیپوفیزی مزمن و هیپودیپسی رخ می‌دهد که درمان و کنترل آن بسیار مشکل است.

### تشخیص افتراقی معمولاً می‌توان هیپرناترمی

هیپودیپسیک را با اخذ شرح حال بالینی و وضعیت بیمار، از علل مصرف ناکافی مایعات (مانند کما، فلج، موانع فیزیکی، فقدان آب آشامیدنی) که می‌توانند سبب دئیدراسیون هایپرتونیک شوند افتراق داد. وجود سابقه ابتلا به این بیماری و/یا عدم اظهار تشنگی و ناتوانی در نوشیدن آب در یک بیمار هوشیار بدون ممنوعیت فیزیکی و مبتلا به هیپرناترمی عملاً جهت هیپودیپسی تشخیصی است.

صورت بروز به سرعت تشخیص داده شوند. این علایم عبارتند از رابدومیولیز، هیپوولمی، هیپوتنشن.

پس از اصلاح رهیدراسیون بیمار، باید یک تصویر MRI از مغز گرفته شده و آزمایشات عملکرد هیپوفیز قدامی از بیمار به عمل آیند تا بتوان علت بیماری را پیدا کرد و نقایص دیگری را که ممکن است در سایر عملکردهای هیپوتالاموس وجود داشته باشند، آشکار نمود. باید یک برنامه کنترل طولانی‌مدت برای جلوگیری یا به حداقل رساندن عود اختلال تعادل مایع و الکترولیتها به بیمار داده شود. این برنامه باید شامل یک روش عملی باشد که بیمار بتواند با استفاده از آن، میزان مصرف مایعات خود را برطبق تغییرات روزانه تعادل آب بدنش تنظیم نماید. تغییرات روزانه تعادل آب بدن خود را به صورت تغییر در وزن بدن و سدیم سرم (که توسط آنالیزکننده‌های خانگی پایش می‌شود) نشان می‌دهند. توصیه به مصرف یک مقدار ثابت مایع، مؤثر نیست و حتی می‌تواند خطرناک باشد، چون در این روش تغییرات زیاد و غیرقابل کنترل دفع غیرمحسوس مایع، که به شکل اجتناب‌ناپذیری در نتیجه تغییرات دمای محیط و فعالیت فیزیکی رخ می‌دهد، منظور نشده است.

## هیپوناترمی ناشی از آنتی‌دیورز نامتناسب

اختلالات آب و نمک به سه دسته متفاوت تقسیم می‌شوند و کاهش اسمولاریته / سدیم پلاسما به کمتر از حد طبیعی (هیپوناترمی هیپوتونیک) می‌تواند ناشی از هر یک از این دسته‌ها باشد: ۱) افزایش آب تام بدن بیش از افزایش سدیم تام بدن باشد (هیپوناترمی هیپوولمیک)؛ ۲) کاهش شدید بدن بیش از کاهش آب بدن می‌باشد (هیپوناترمی هیپوولمیک)؛ ۳ یا ۴) افزایش آب بدن بدون تغییر (یا با تغییر ناچیز) در سدیم بدن (هیپوناترمی یوولمیک) (فصل ۶۳). در هر سه نوع اختلال یاد شده، علی‌رغم به وجود آمدن حالت هیپوناترمی هیپوتونیک بدن قادر به رقیق‌سازی ادرار و دیورز آب نیست. هیپوناترمی هیپروولمیک معمولاً در زمینه اختلالاتی مثل CHF شدید و سیروز رخ می‌دهد. نوع هیپوولمیک معمولاً در پی اسهال شدید، سوءمصرف دیورتیک‌ها یا کمبود مینرالوکورتیکوئیدها به وجود می‌آید؛ و

هیپوناترمی یوولمیک عمدتاً ناشی از افزایش آب تام بدن به دلیل دریافت زیاد آب علی‌رغم ناتوانی در رقیق‌سازی ادرار است. ناتوانی در رقیق‌سازی ادرار معمولاً از یک نقص در سرکوب اسموتیک AVP ناشی می‌شود؛ این نقص می‌تواند به یکی از ۲ شکل زیر باشد: ۱) تحریک غیرهمودینامیک مثل حالت تهوع یا کمبود کورتیزول؛ این نقص را می‌توان به سرعت با تجویز داروهای ضد تهوع یا کورتیزول برطرف کرد. ۲) نقص اولیه در سیستم تنظیم اسموز ناشی از یک اختلال دیگر مثل بدخیمی، سکتة مغزی یا پنومونی؛ این نقص را نمی‌توان به راحتی و با سرعت برطرف کرد. مورد اخیر معمولاً سندرم ترشح نامتناسب هورمون ضدادراری (SIADH) نامیده می‌شود. هیپوناترمی یوولمیک نیز می‌تواند ناشی از فعال شدن گیرنده‌های  $V_2$  کلیه (بدون دخالت AVP) باشد؛ این اختلال آنتی‌دیورز نامتناسب نفروژنیک یا NSAID نامیده میشود که البته شیوع آن بسیار کمتر از SIADH است؛ هر دو اختلال اخیر در این فصل مورد بحث قرار می‌گیرند.

**ویژگیهای بالینی آنتی‌دیورز به هر علتی که باشد سبب کاهش حجم ادرار و غلیظ شدن آن می‌شود. در صورتی که این اختلال با کاهش متناسب مصرف مایعات یا افزایش دفع نامحسوس همراه نباشد، کم شدن برون‌ده ادرار باعث احتباس مفرط آب همراه با افزایش حجم و رقیق شدن مایعات بدن می‌گردد. اگر هیپوناترمی به‌تدریج ایجاد شده و یا بیش از چند روز ادامه داشته باشد، ممکن است بدون علامت باشد. با اینحال، اگر هیپوناترمی به‌صورت حاد بوجود بیاید، تقریباً همیشه با نشانه‌ها و علایم مسمومیت با آب همراه است. این نشانه‌ها و علایم عبارت‌اند از سردرد خفیف، کنفوزیون (سردرگمی)، بی‌اشتهایی، حالت تهوع، استفراغ، کما، و تشنج. هیپوناترمی شدید ممکن است کشنده باشد. دیگر علایم و نشانه‌های بالینی، بسته به نوع هیپوناترمی بسیار متنوع می‌باشند. ویژگی‌های نوع هیپروولمیک عبارتند از: ادم ژنرالیزه و دیگر نشانه‌های افزایش قابل توجه حجم. ویژگی‌های هیپوناترمی هیپوولمیک عکس نوع هیپروولمیک است. با این حال، در SIADH، SIAD و دیگر اشکال هیپوناترمی یوولمیک نمی‌توان نشانه‌های بارز افزایش یا کاهش حجم را مشاهده کرد.**

اسکلروز مولتیپل	نئوپلاسمها
دلیریوم ترمنس	کارسینوماها
اسکلروز جانبی آمیوتروفیک	ریه
هیدروسفالی	دوازدهه
سایکوز	پانکراس
نوروبانی محیطی	تخمدان
مالفور ماسیونهای مادرزادی	مفانه، حالب
آرنژی کوریوس کالوزوم	سایر نئوپلاسمها
شکاف کام / لب	تیموم
سایر نقائص خط میانی	مزوتلیوم
متابولیک	آدنوم برونشیا
پورفیری حاد متناوب	کارسینوئید
ربوی	گانگلیوستوم
آسم	سارکوم یوتیگ
پنومونراکس	ترومای سر (سسته و نفوذی)
تنفس با فشار مثبت	عفونتها
داروها	پنومونی، باکتریال یا ویروسی
واروپرسین یا دسموپرسین	آبسه، ریه یا مغز
مهارکنندههای بازجذب سروتونین	کاوناسیون (آسپریلوس)
کلرپرورامید	توبرکولوز (ریه یا مغز)
اکسی توسین، دوز زیاد	منژت، باکتریال یا ویروسی
وین کریستین	اسفالیات
کاربامازپین	AIDS
نیکوتین	عروقی
فنتیازینها	خونریزی، انسداد عروق مغز
سیکلو فسفامید	ترومبوز سینوس کاورنو
ضد افسردگیهای سه حلقه‌ای	نورولوژیک
مهارکنندههای متوآمینواکسیداز	سندرم گیلن باره

نورولوژیک و آسیبهای دیگر نیز دیده شده‌اند. مکانیسمی که این بیماریها سبب اختلال در تنظیم اسمزی می‌شوند شناخته نشده است. نقص تنظیم اسمزی می‌تواند به چهار شکل مجزا رخ دهد (شکل ۶-۴۰۴). در یکی از شایعترین شکلهای این نقص (تغییر نقطه تنظیم اسمزی)، ترشح AVP به تغییرات اسمولاریته/ سدیم پلازما بطور کامل پاسخ می‌دهد، ولی آستانه یا نقطه تنظیم دستگاه تنظیم اسمزی، به شکل غیرطبیعی پایین است. تفاوت این بیماران با سایر انواع SIADH، این است که اگر این بیماران به اندازه کافی مایع دریافت کنند تا اسمولاریته/ سدیم پلاسمای آنها

**اتیولوژی** ترشح نامناسب AVP در SIADH می‌تواند علل بسیار متفاوتی داشته باشد، از جمله: تولید نابجای AVP به وسیله کانسر ریه یا سایر نئوپلاسمها، ترشح AVP از محل طبیعی آن تحت تأثیر بیماریها یا داروهای مختلف، و تجویز اگزوزن AVP، دسموپرسین، یا دوزهای زیاد اکسی توسین (جدول ۲-۴۰۴). تولید نابجای AVP در نتیجه بروز غیرطبیعی ژن *AVP-NP II* به وسیله تومورهای اولیه یا متاستاتیک رخ می‌دهد. شکلهای یوتوپیک ترشح نامتناسب AVP غالباً در بیمارانی که دچار عفونتهای حاد یا سکتة مغزی شده‌اند رخ می‌دهد، ولی در بسیاری از بیماریهای

ذکر شده است موجب کاهش حجم برون سلولی می‌شود اما وضعیت هیپوناترمی بدتر شده و افزایش حجم درون سلولی تشدید می‌شود. افزایش حجم داخل سلولی ناشی از اسموز باعث تورم سلول‌های مغزی و افزایش فشار داخل جمجمه می‌شود. این حالت احتمالاً مسئول ایجاد بیشتر علائم مسمومیت حاد با آب می‌باشد. در طی چند روز، این تورم توسط غیرفعال‌سازی یا حذف ذرات محلول داخل سلولی کاهش می‌یابد و منجر به بهبود علائم حتی در صورت پایداربودن هیپوناترمی می‌شود.

به نظر می‌رسد که در هیپوناترمی نوع I (هیپروولمیک) یا نوع II (هیپوولمیک)، سرکوب اسمزی ترشح AVP به وسیلهٔ یک محرک هومودینامیک (ناشی از کاهش شدید برون‌ده قلب و / یا کاهش حجم موثر خون) خنثی شده و منجر به حالت آنتی‌دیورز می‌شود. افزایش بازجذب سدیم در لولهٔ پیچ‌خوردهٔ پروگزیمال موجب کاهش انتقال مایع فیلتره به قسمت‌های دیستال نفرون و در نتیجه تشدید آنتی‌دیورز می‌شود. در صورتی که کاهش برون‌ده ادراری، با کاهش متناسب دریافت آب یا افزایش دفع نامحسوس همراه نباشد، علی‌رغم افزایش سدیم بدن مایعات بدن افزایش حجم پیدا می‌کنند و رقیق می‌شوند، و در نتیجه هیپوناترمی رخ می‌دهد. با این حال، بر خلاف SIADH و دیگر اشکال هیپوناترمی یوولمیک، فیلتراسیون گلومرولی کاهش می‌یابد و فعالیت رنین پلاسما و آلدوسترون افزایش پیدا می‌کند. بنابراین، سدیم ادرار پایین است (مگر اینکه بازجذب سدیم، به دلیل مصرف دیورتیک، مختل شده باشد) و هیپوناترمی معمولاً با ادم، هیپوکالمی، ازوتمی، و هیپواوریمی همراه است. در هیپوناترمی نوع ۲ (هیپوولمیک)، در پاسخ به تخلیهٔ شدید آب و سدیم، بدن به عنوان یک پاسخ جبرانی مناسب اقدام به احتباس آنها می‌کند.

**تشخیص افتراقی** تشخیص SIADH با کنارگذاشتن سایر تشخیص‌ها اثبات می‌شود و این امر معمولاً با توسل به اطلاعات معمول حاصل از شرح حال، معاینه فیزیکی، و بررسی‌های آزمایشگاهی ساده میسر می‌شود. در صورتی که فرد به هیپرگلیسمی نیز مبتلا باشد، سهم آن در کاهش سدیم پلاسما را می‌توان به کمک یکی از ۲ روش زیر تخمین زد:

تا حد نقطه تنظیم جدید کاهش پیدا کند، می‌توانند AVP پلاسما را تا حداکثر ممکن سرکوب کرده و ادرار خود را رقیق نمایند. در بیشتر بیماران، SIADH خودمحدودشونده است و ظرف ۲ تا ۳ هفته به صورت خودبه‌خود برطرف می‌شود اما در ۱۰ درصد موارد بیماری مزمن می‌شود. گروه کوچک دیگری از مبتلایان به نقص تنظیم اسمزی (تقریباً ۱۰٪ از کل)، به حالت ضد ادراری نامتناسب، بدون نقص قابل مشاهده در تنظیم اسمزی AVP پلاسما، دچار هستند (شکل ۶-۴۰). در بعضی از آنها که همگی پسران جوان هستند، آنتی‌دیورز نامتناسب تا یک جهش فعال‌کننده سرشتی در گیرنده  $V_2$  پی‌گیری شده است. این گونهٔ نامعمول ممکن است به عنوان SIAD نفروژنیک فامیلی (NSIAD) شناخته شود تا از دیگر علل محتمل این سندرم افتراق داده شود. به نظر می‌رسد علی‌رغم تغییر در وضعیت هیپوناترمی (احتمالاً به دلیل تفاوت‌های فردی در دریافت مایعات)، آنتی‌دیورز نامتناسب در این بیماران دائمی است.

**پاتوفیزیولوژی** اختلال در سرکوب اسمزی آنتی‌دیورز فقط زمانی به افزایش احتباس آب و رقیق شدن مایعات بدن منجر می‌شود که میزان مصرف آب از مقداری دفع غیرمحسوس آن و برون‌ده ادراری بیشتر باشد. گاهی افزایش بیش از حد مصرف آب در نتیجه وجود نقص در تنظیم اسمزی احساس تشنگی رخ می‌دهد (دیسپسوزیک)، ولی می‌تواند در اثر عوامل روانزاد<sup>۱</sup> یا درمانزاد<sup>۲</sup> نیز بوجود آید؛ از جمله این عوامل تجویز مایعات وریدی هاپیوتون است. در SIADH و دیگر اشکال هیپوناترمی یوولمیک، کاهش اسمولاریته / سدیم پلاسما و افزایش حجم درون سلولی و برون‌سلولی یا مقدار آبی که محبوس شده است متناسب است. بنابراین افزایش ۱۰ درصدی آب بدن ( $\approx 4L$ ) در یک فرد بالغ ( $70kg$ ) اسمولاریته و سدیم پلاسما را حدود ۱۰ درصد ( $\approx 280 \text{ mosmol/L}$  یا  $140 \text{ meq/L}$ ) کاهش می‌دهد. افزایش آب بدن در این حد به ندرت در معاینه بالینی قابل تشخیص است اما خود را به صورت افزایش ۴ کیلوگرمی وزن نشان می‌دهد. همچنین در این حالت فیلتراسیون گلومرولی و هورمون ناتریوتیک دهلیزی افزایش یافته و فعالیت رنین پلاسما سرکوب می‌شود و در نتیجه دفع ادراری سدیم افزایش می‌یابد. کاهش سدیم تام بدن که نتیجه فرآیندهای



یافته‌های بالینی	نوع I، هیپروولمیک	نوع II، هیپوولمیک	نوع III، یوولمیک	نوع SIAD
شرح حال				
CHF، سیروز، یا نفروز	بله	خیر	خیر	خیر
دفع نمک و آب	خیر	بله	خیر	خیر
کمبود ACTH - کورتیزول و/ یا تهوع و استفراغ	خیر	خیر	بله	خیر
معاینه فیزیکی				
ادم فراگیر، آسیت	بله	خیر	خیر	خیر
افت وضعیتی فسابخون	ممکن است	ممکن است	ممکن است <sup>a</sup>	خیر
آزمایشگاهی				
BUN، کراتینین	حد بالای طبیعی	حد بالای طبیعی	حد پایین طبیعی	حد پایین طبیعی
اوریک اسید	حد بالای طبیعی	حد بالای طبیعی	حد پایین طبیعی	حد پایین طبیعی
پتاسیم سرم	حد پایین طبیعی	حد پایین طبیعی <sup>b</sup>	طبیعی <sup>c</sup>	طبیعی
اورات سرم	زیاد	زیاد	پایین	پایین
آلبومین سرم	حد پایین طبیعی	حد بالای طبیعی	طبیعی	طبیعی
کورتیزول سرم	طبیعی تا زیاد	طبیعی تا زیاد <sup>d</sup>	پایین <sup>e</sup>	طبیعی
فعالیت رنین پلاسما	زیاد	زیاد	پایین <sup>f</sup>	پایین
سدیم ادرار (meq واحد زمان)g	پایین	پایین <sup>h</sup>	زیاد <sup>i</sup>	زیاد <sup>i</sup>

a. افت وضعیتی فشار خون ممکن است در نارسایی ثانویه (وابسته به ACTH) آدرنال رخ دهد، هر چند که حجم مایع خارج سلولی و آلدوسترون معمولاً طبیعی هستند.

b. اگر هیپوولمی ناشی از کمبود آلدوسترون باشد ممکن است پتاسیم سرم بالا باشد.

c. اگر استفراغ سبب آنکالوز شود ممکن است پتاسیم سرم پایین باشد.

d. اگر هیپوولمی به دلیل نارسایی اولیه آدرنال (بیماری آدیسون) رخ داده باشد کورتیزول سرم پایین خواهد بود.

e. اگر نارسایی ثانویه آدرنال (وابسته به ACTH) وجود نداشته باشد و علت این حالت تهوع و استفراغ باشد، کورتیزول سرم طبیعی یا زیاد خواهد بود.

f. اگر علت این حالت نارسایی ثانویه آدرنال (ACTH) باشد ممکن است فعالیت رنین پلاسما زیاد باشد.

g. سدیم ادرار را باید برحسب سرعت دفع آن بیان کرد نه براساس غلظت آن. در یک فرد بالغ مبتلا به هیپوناترمی، میزان دفع بیشتر از ۲۵ meq در روز (یا ۲۵ meq/mg از کراتینین) را می‌توان زیاد تلقی کرد.

h. سرعت دفع سدیم از ادرار در صورتی ممکن است زیاد باشد که هیپوولمی به دلیل سوء مصرف دیورتیکها، نارسایی اولیه آدرنال، یا سایر علل دفع کلیوی سدیم رخ داده باشد.

i. اگر مصرف سدیم به دلیل علائم یا درمان بیماری کاهش یافته باشد ممکن است میزان دفع ادراری سدیم کم باشد.

$$P_{Na} + (P_{glu} - 90) / 36 \text{ اندازه گیری شده } P_{Na} = \text{ تصحیح}$$

شده

$$P_{Na} = \text{ سدیم پلاسما برحسب } meq/L \text{ و } P_{glu} = \text{ گلوکز}$$

پلاسما برحسب mg/dl

۱) اندازه گیری اسمولاریته پلاسما به منظور بدست آوردن دقیق تر تونسیسته واقعی و "موثر" مایعات بدن؛ یا ۲) به وسیله تصحیح مقدار اندازه گیری شده سدیم پلاسما به کمک فرمول ساده شده زیر (و حذف سهم هیپرگلیسمی در کاهش سدیم):



## درمان

## هیپوناترمی

درمان بیماران مبتلا به هیپوناترمی، با توجه به شدت و مدت علائم متفاوت است. هدف از درمان در SIADH حاد و علامتدار، بالا بردن اسمولاریته و / یا سدیم پلاسما به میزان ۱٪ در ساعت است تا زمانی که به ترتیب به  $270 \text{ mosmol/L}$  یا  $130 \text{ meq/L}$  برسند. با یکی از روش زیر می‌توان به این هدف رسید: (۱) انفوزیون سالین هیپرتونیک (۳٪) به میزان  $0.5 \text{ mL/min}$  به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن. مزیت این روش درمانی این است که کمبود سدیم را که تا حدی مسئول بروز هیپوناترمی است اصلاح کرده و نیز یک دیورز اسمزی بوجود می‌آورد که به دفع مقداری از آب اضافی بدن کمک می‌کند. (۲) تجویز آنتاگونیست گیرنده AVP نوع ۲ (Vaptan) به منظور جلوگیری از تأثیر ضدادراری AVP و افزایش برون‌ده ادراری (شکل ۷-۴۰۴). Coniraptan یک ویتان تزریقی مرکب از آنتاگونیست  $V_2/V_{1a}$  است که برای درمان کوتاه‌مدت SIADH در بیمارستان مورد تأیید قرار گرفته است؛ انواع دیگری از Vaptan نیز در مراحل مختلف تولید هستند. درمان با هر یک از روش‌های ذکر شده، مستلزم محدود کردن دریافت مایعات به کمتر از برون‌ده ادراری است؛ همچنین لازم است سدیم سرم نیز هر ۲ ساعت یک بار اندازه‌گیری شود تا مطمئن شویم سرعت و مقدار افزایش آن بیش از حد نیست. چرا که در غیر این صورت بیمار ممکن است دچار CPM<sup>۱</sup> شود؛ CPM یک سندرم نورولوژیک حاد و بالقوه مرگبار است که خود را با کوآدری پارزی، آناکسی و حرکات غیرطبیعی عضلات خارجی چشم نشان می‌دهد.

در SIADH مزمن و / یا با علائم اندک می‌توان (و باید) هیپوناترمی را آهسته‌تر تصحیح کرد. برای این منظور می‌توان دریافت مایعات را به کمتر از مقدار مایعی که بیمار در مجموع از طریق ادرار و از طرق نامحسوس از دست می‌دهد، محدود کرد. از آنجا که آب موجود در غذا  $(300-700 \text{ mL/d})$  معمولاً در بالغین معادل از دست دادن نامحسوس آب است، لازم است کاهش مصرف مایعات به حدود  $500 \text{ mL}$  کمتر از برون‌ده ادراری به

در صورتی که اسمولاریته و / یا مقدار تصحیح شده سدیم پلاسما کمتر از حد طبیعی باشد، فرد دچار هیپوناترمی هیپوتونیک است که برای مشخص کردن نوع آن به بررسی‌های بیشتری نیاز است؛ برای تجویز درمان ایمن و موثر، دانستن نوع هیپوناترمی ضروری است. معمولاً انواع هیپوناترمی را می‌توان با ارزیابی شاخص‌های استاندارد حجم مایع خارج سلولی، از یکدیگر افتراق داد (جدول ۳-۴۰۴). در صورتی که این یافته‌ها مبهم بوده و یا ضدوتقیض باشند، ممکن است اندازه‌گیری میزان دفع ادراری سدیم یا فعالیت رنین پلاسما سودمند باشد. زیرا مشخص می‌کند که هایپوناترمی در فاز بهبود یا به علت نقص اولیه در نگهداری کلیوی سدیم، سوءمصرف دیورتیک یا هایپوآلدوسترونیسم هایپورنینمیک نمی‌باشد. اگر پتاسیم سرم به جای کاهش (که معمولاً در نوع I و II هایپوناترمی دیده می‌شود) افزایش داشته باشد باید به هایپوآلدوسترونیسم هایپورنینمیک شک کرد. اندازه‌گیری AVP پلاسما در حال حاضر هیچ‌گونه ارزشی در تشخیص افتراقی SIADH ندارد چون سطح پلاسمایی آن در هر سه نوع هیپوناترمی، افزایش می‌یابد. در بیمارانی که معیارهای بالینی ابتلا به هیپوناترمی نوع III (یوولمیک) را به‌طور کامل دارند، باید کورتیزول پلاسمای صبحگاهی را نیز اندازه‌گیری کرد تا احتمال نارسایی ثانویه آدرنال نیز بررسی و رد شود. اگر مقدار کورتیزول طبیعی بوده و سابقه‌ای از تهوع/ استفراغ وجود نداشته باشد، تشخیص SIADH تأیید می‌شود و جست و جوی دقیق برای کانسر ریه مخفی و دیگر علل شایع سندرم (جدول ۲-۴۰۴) باید انجام شود.

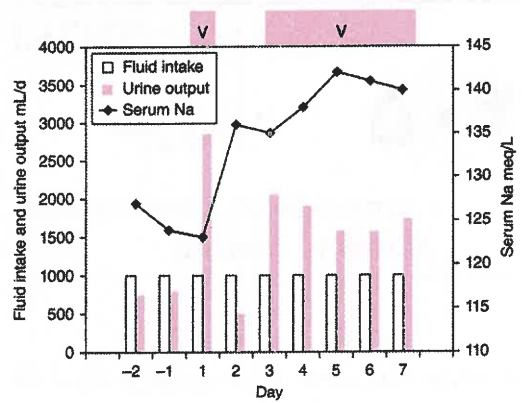
در صورت وقوع هیپوناترمی در کودک یا چندین فرد از اعضای خانواده یا در صورتی که هیپوناترمی به درمان با Vaptan (ادامه متن را ببینید) مقاومت نشان دهد، باید به SIAA ناشی از وقوع جهش فعال‌کننده در ژن گیرنده  $V_2$  شک کرد. در این شرایط باید با اندازه‌گیری AVP از سرکوب شدن آن در زمینه هیپوناترمی و حالت آنتی‌دیورز اطمینان حاصل شود؛ و همچنین در صورت امکان ژن گیرنده  $V_2$  نیز توالی‌یابی شود.

۱۵۰-۳۰۰ mg خوراکی سه یا چهار بار در روز یا فلودروکورتیزون ۰/۵-۰/۲ mg خوراکی دو بار در روز است. تأثیر دمکلو سایکلین طی ۷ تا ۱۴ روز ظاهر می شود و به دلیل ایجاد شکل قابل برگشتی از دیابت بیمزه نفروژنیک می باشد. عوارض جانبی بالقوه این دارو عبارت اند از فوتوتوکسیسیته و ازوتمی. تأثیر فلودروکورتیزون نیز پس از ۱ تا ۲ هفته ظاهر می شود، که بخشی از آن به دلیل افزایش احتباس سدیم و احتمالاً مهار احساس تشنگی است. این دارو همچنین دفع ادراری پتاسیم را نیز افزایش می دهد؛ به همین دلیل ممکن است جایگزینی پتاسیم از طریق تغییر رژیم غذایی یا مواد تکمیلی ضرورت پیدا کند. فلودروکورتیزون می تواند سبب بروز هیپرتانسیون شود، که ممکن است قطع مصرف آن را اجتناب ناپذیر کند.

در هیپوناترمی یوولمیک (با حجم نرمال) به علت تهوع و استفراغ طولانی یا کمبود ایزوله گلوکوکورتیکوئید (نوع ۳)، تمام اختلالات می تواند به سرعت و به طور کامل توسط یک ضد تهوع یا دوز استرس هیدروکورتیزون (برای کمبود گلوکوکورتیکوئید) تصحیح شود. همانند سایر درمان ها، باید مراقب عدم افزایش سریع و یا بیش از اندازه سدیم سرم بود.

در SIAD ناشی از وقوع جهش فعال کننده در ژن گیرنده  $V_2$ ، معمولاً آنتاگونیست های  $V_2$  مانع حالت ضدادراری نمی شوند یا اسمولاریته / سدیم پلاسما را افزایش می دهند. با این حال برخی از Vaptan ها ممکن است در بیمارانی که به انواع دیگری از جهش های فعال کننده مبتلا هستند، موثر باشند؛ به همین دلیل پاسخ به این داروها نه تنها غیر قابل پیش بینی است بلکه فایده تشخیصی نیز ندارد.

در هیپوناترمی هیپولمیک، محدود کردن مصرف مایعات اقدام مناسب و گاه مؤثری است، البته در صورتی که تداوم داشته باشد. مع هذا، انفوزیون سالین هیپرتونیک ممنوع است، چون سبب افزایش بیشتری در سدیم تام بدن و ادم می شود، و ممکن است عدم جبران قلبی عروقی را تشدید کند. با این حال، آنتاگونیست های گیرنده  $V_2$ ، همانند SIADH در درمان هیپوناترمی هیپولمیک ناشی از CHF نیز موثر هستند. برای این منظور FDA داروی



**شکل ۷-۴۰۴** تأثیر مصرف Vaptan بر تعادل آب در بیمار مبتلا به SIADH مزمن. زمان مصرف Vaptan با مستطیل های سبز رنگ (V) در بالای تصویر نشان داده شده است. برون ده ادراری با میله های نارنجی رنگ نشان داده شده است. در بافت مایعات در سرتاسر دوره به ۱ L/d محدود شده بوده سدیم سرم با خط سیاه رنگ نشان داده شده است. نکته قابل توجه این است که وقتی برون ده ادراری تحت تأثیر Vaptan به مقادیری بسیار بیشتر از مقدار دریافت مایعات افزایش می یابد، سطح سدیم سرم به تدریج افزایش می یابد.

عنوان هدف درمان انتخاب شود. رعایت این رژیم معمولاً مشکلاتی را ایجاد می کند و حتی اگر رعایت شود نیز کاهش آب بدن و افزایش سدیم سرم بیش از ۲-۱ درصد نخواهد بود. به همین دلیل در بیشتر موارد رویکردهای دیگر اگر لازم نباشند لافل مفید و مطلوب خواهند بود. بهترین رویکرد برای درمان SIADH تجویز tolvaptan است؛ این دارو یک Vaptan خوراکی و آنتاگونیست انتخابی گیرنده  $V_2$  است که علاوه بر مهار فعالیت این گیرنده، از طریق جلوگیری از اثرات ضدادراری AVP موجب افزایش دفع ادراری آب نیز می شود. علاوه بر این ممکن است برای رسیدن به کنترل مطلوب هیپوناترمی لازم باشد تا حدودی مصرف مایعات نیز محدود شود. این دارو برای درمان موارد غیراورژانسی SIADH مورد تایید قرار گرفته است؛ شروع مصرف این دارو باید در بیمارستان باشد. دیگر رویکردها شامل دمکلو سایکلین

## اختلالات غده

۴۰۵

## تیروئید

J. Larry Jameson, Susan J. Mandel,  
Anthony P. Weetman

غده تیروئید دو هورمون مرتبط به هم تولید می‌کند که تیروکسین ( $T_4$ ) و تری‌یدوتیرونین ( $T_3$ ) نام دارند (شکل ۴۰۵-۱). این هورمون‌ها که اثرات خود را از طریق گیرنده‌های هورمون تیروئید  $\alpha$  و  $\beta$  اعمال می‌کنند نقش بسیار مهمی در تمایز سلول‌ها در طی مراحل تکاملی بدن بازی می‌کنند و همچنین به حفظ هومئوستاز ترموزنیک و متابولیک در بدن افراد بالغ کمک می‌نمایند. اختلالات خودایمی غده تیروئید، یا سبب تحریک تیروئید و تولید بیش از حد هورمون‌های تیروئید می‌شوند (تیروئیتیکوز) و یا با تخریب ساختمان غده تیروئید منجر به کاهش تولید هورمون‌های آن می‌گردند (هیپوتیروئیدی). علاوه بر اینها، ندول‌های خوش‌خیم و شکلهای مختلف سرطان تیروئید نسبتاً شایع‌اند و می‌توان آنها را به‌وسیله معاینه فیزیکی شناسایی کرد.

## آناتومی و تکامل غده تیروئید

در زبان یونانی، *thyreos* به معنای سپر، و *eidos* به معنای شکل است. تیروئید شامل دو لب است که به‌وسیله یک تنگه (*isthmus*) بهم متصل شده‌اند. غده تیروئید در قسمت قدامی نای، و بین غضروف کریکویئید و فرورفتگی سوپراسترنال قرار گرفته است. این غده به‌طور طبیعی ۱۲ تا ۲۰ گرم وزن دارد، بسیار پرعروق است، و قوام نرمی دارد. چهار غده پاراتیروئید که هورمون پاراتیروئید را تولید می‌کنند (فصل ۴۲۴) در قسمت خلفی هر کدام از قطبهای غده تیروئید قرار گرفته‌اند. اعصاب راجعه‌ای حنجره از کناره‌های خارجی غده تیروئید عبور می‌کنند؛ هنگام جراحی تیروئید باید این اعصاب را مشخص کرد تا از بروز فلج طنابهای صوتی

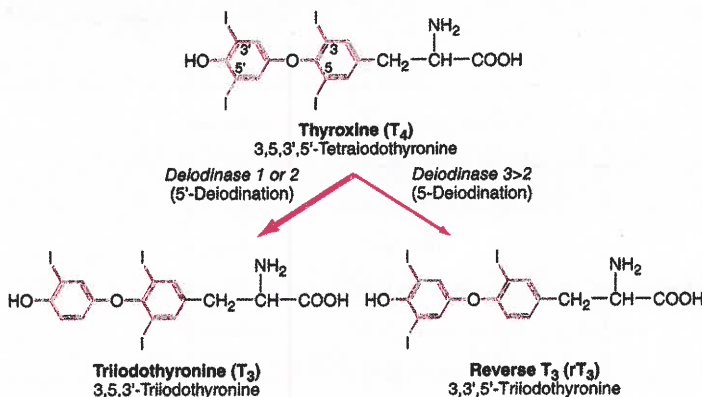
Tolvaptan را تایید کرده است. با این توضیح که لازم است شروع یا از سرگیری مصرف دارو در بیمارستان باشد. همچنین هر دوره مصرف این دارو نباید از ۳۰ روز تجاوز کند زیرا گزارش‌هایی در دست است که نشان می‌دهند مصرف طولانی‌تر موجب تغییر غیرطبیعی در شیمی کبد می‌شود.

در هیپوناترمی هیپوولمیک، نقص ترشح AVP و تعادل آب را معمولاً می‌توان به سادگی و با سرعت اصلاح کرد، به این منظور باید از دفع آب و سدیم جلوگیری کرد و/یا کمبود مایعات و سدیم را به‌صورت خوراکی یا انفوزیون وریدی سالین نرمال یا هیپرتونیک جایگزین نمود. همانند سایر اشکال هیپوناترمی، باید در هنگام درمان دقت کرد که سدیم پلاسما به سرعت افزایش پیدا نکند. محدود کردن مصرف مایعات یا تجویز آنتاگونیست‌های AVP در این بیماران مجاز نیست، چون این اقدامات ممکن است تنها کمبود حجم زمینه‌ای را تشدید کرده و سبب بروز کلاپس همودینامیک شوند.

## ملاحظات جهانی



بروز، خصوصیات بالینی، پاتوفیزیولوژی، تشخیص افتراقی و درمان بیماری‌های آب و الکترولیت در کشورهای غیرصنعتی و گرمسیری در برخی زمینه‌ها با ایالات متحده و سایر مناطق صنعتی جهان متفاوت است. برای مثال به نظر می‌رسد هایپوناترمی شایع‌تر و بیشتر به علت بیماری‌های عفونی مانند وبا، شیگلوز و دیگر اختلالات اسهالی باشد. در این موارد، احتمالاً هایپوناترمی به علت از دست‌دادن گوارشی آب و نمک (نوع ۲ هایپوناترمی) می‌باشد اما دیگر اختلالات، شامل توکسین‌های عفونی نامعین هم ممکن است مشارکت داشته باشند. علل DI در این مناطق مشابه سایر مناطق جهان هستند با این استثنا که مالاریا و سموم ناشی از مار و گزش حشرات شایع‌تر هستند.



**شکل ۴۰۵-۱** ساختمان هورمون‌های تیروئید. تیروکسین (T<sub>4</sub>) حاوی چهار اتم ید می‌باشد. برداشت ید از این هورمون منجر به تولید یک هورمون قویتر، تری‌ایدوتیرونین (T<sub>3</sub>) یا یک هورمون غیرفعال، T<sub>3</sub> معکوس، می‌شود.

نسخه‌برداری تیروئید 1 (TTF-1)، 2 (TTF-2)، و زوج هومئوباکس 8 (PAX-8) در غده تیروئید به‌صورت ویژه (و نه انحصاری) تولید می‌شوند. این فاکتورها با همکاری یکدیگر تکامل سلول‌های تیروئید را رهبری کرده و سبب القای ژنهای اختصاصی تیروئید می‌شوند. ژنهای اختصاصی تیروئید عبارت‌اند از تیروگلوبولین (Tg)، تیروئید پراکسیداز (TPO)، ناقل همزمان سدیم ید (NIS)، و گیرنده هورمون محرک تیروئید (TSH-R). در موارد نادر موتاسیونهایی در این فاکتورهای نسخه‌برداری مسئول تکامل تیروئید و یا ژنهای هدف پایین دست آنها رخ می‌دهد که موجب آژنزی تیروئید و یا اختلال تولید هورمون‌های آن می‌شود، هرچند که علت اکثر شکلهای هیپوتیروئیدی مادرزادی هنوز ناشناخته است (جدول ۴۰۵-۱). از آنجا که هیپوتیروئیدی مادرزادی تقریباً در یک مورد از هر ۴۰۰۰ نوزاد رخ می‌دهد، در حال حاضر در اکثر کشورهای صنعتی جهان نوزادان از این جهت غربالگری می‌شوند (به قسمتهای بعدی نگاه کنید). عبور هورمون تیروئید مادر از جفت، قبل از اینکه غده تیروئید جنین شروع به کار کند، رخ می‌دهد و هورمون لازم برای جنین‌های مبتلا به هیپوتیروئیدی مادرزادی را به‌طور نسبی فراهم می‌کند. جایگزینی به موقع

جلوگیری به‌عمل آید.

غده تیروئید از کف حلق اولیه در طی هفته سوم حاملگی بوجود می‌آید. این غده، در سیر رشد و تکامل خود، در امتداد مجرای تیروگلوبال مهاجرت می‌کند تا به محل نهایی خود در گردن برسد. مهاجرت غده تیروئید مسئول موارد نادر از بروز بافت تیروئید نابجا در قاعده زبان (تیروئید زبانی) و همچنین وجود کیستهای مجرای تیروگلوبال در طول این مسیر تکاملی است. سنتز هورمون تیروئید به‌طور طبیعی در حدود هفته ۱۱ حاملگی شروع می‌شود.

سلول‌های مشتق از ستیغ عصبی از محل جسم اولتیموبرانشیال<sup>۱</sup> وارد غده تیروئید شده و سلول‌های مدولری C را بوجود می‌آورند که هورمون کلسی‌تونین را می‌سازند. این هورمون موجب کاهش کلسیم خون می‌شود. سلول‌های C در تمام بافت غده تیروئید پراکنده می‌شوند، با این حال تراکم آنها در محل اتصال یک‌سوم فوقانی و دوسوم تحتانی غده بیشتر است. کلسی‌تونین نقش اندکی در هومئوستاز کلسیم در انسان ایفا می‌کند اما سلول‌های C به دلیل نقشی که در کانسر مدولاری تیروئید دارند، با اهمیت هستند.

تکامل غده تیروئید به‌وسیله بروز هماهنگ چند فاکتور نسخه‌برداری تکاملی، تنظیم و هماهنگ می‌شود. فاکتور

1- ultimobranchial

2- thyroid transcription factor

3- Paired homeobox-8

پرونتین ژن ناقص	توارث	پيامدها
PROP-1	آنزوم مغلوب	کمبود ترکیبی هورمون‌های هیپوفیز همراه با حفظ ACTH
PIT-1	آنزوم مغلوب	کمبود مرکب هورمون رشد، پرولاکتین، هورمون محرک تیروئید (TSH)
TSH $\beta$	آنزوم مغلوب	کمبود TSH
TTF-1 (TITF-1)	آنزوم غالب	درجات متغیر هیپوبلازی تیروئید، کره آنتوز، مشکلات ربوی
TTF-2 (FOXE-1)	آنزوم مغلوب	آرنزی تیروئید، آرنزی کوان، زیرشدن موها
PAX-8	آنزوم غالب	دیس ژنری تیروئید
TSH گیرنده	آنزوم مغلوب	مقاومت به TSH
Gs $\alpha$ (استودیسروپی ارثی آلبرایت)	آنزوم غالب	مقاومت به TSH
ناقل همزمان Na <sup>+</sup> /I <sup>-</sup>	آنزوم مغلوب	عدم توانایی انتقال ید
DUOX2 (THOX2)	آنزوم غالب	نقص آلی سازی
DUOXA2	آنزوم مغلوب	نقص آلی سازی
تیروئید براکسیداز	آنزوم مغلوب	نقص آلی سازی ید
تیروگلوبولین	آنزوم مغلوب	نقص سنتز هورمون تیروئید
Pendrin	آنزوم مغلوب	سندرم Pendred: ناسنوایی حسی - عصبی و نقص نسبی آلی سازی در تیروئید
دهالوزناز	آنزوم مغلوب	فقدان مصرف مجدد ید

جانبی سلول‌های فولیکولی متصل شده و منجر به بازجذب Tg از لومن فولیکول و پروتولیز آن در داخل سلول می‌شود. در نتیجه این عمل، هورمون‌های تیروئیدی ساخته شده و برای ترشح به داخل جریان خون آماده می‌گردند.

## تنظیم محور تیروئید

هورمون TSH که به وسیله سلول‌های تیروتروپ هیپوفیز قدامی ترشح می‌شود، نقش محوری در کنترل محور تیروئید داشته و مفیدترین نشانگر فیزیولوژیک فعالیت هورمون تیروئید است. TSH یک هورمون ۳۱ کیلودالتونی است که از دو زیرواحد  $\alpha$  و  $\beta$  تشکیل شده است. زیرواحد  $\alpha$  در سایر هورمون‌های گلیکوپروتئینی نیز وجود دارد [در هورمون LH، FSH، hCG]، درحالی‌که زیرواحد بنای TSH مختص TSH

هورمون تیروئید در نوزادان مبتلا به هیپوتیروئیدی مادرزادی، از بروز ناهنجاری‌های تکاملی بالقوه خطرناک جلوگیری به عمل می‌آورد.

غده تیروئید حاوی تعداد زیادی فولیکول کروی است. این فولیکول‌ها از سلول‌های فولیکولی تیروئید ساخته شده‌اند که در اطراف کولئید ترشح شده به داخل فولیکول‌ها قرار گرفته‌اند. کولئید یک مایع پروتئینی است که حاوی مقدار زیادی تیروگلوبولین است؛ و تیروگلوبولین پروتئینی است که پیش‌ساز هورمون‌های تیروئید می‌باشد (شکل ۲-۴۰۵). سلول‌های فولیکولی تیروئید دارای دو قطب هستند: یک سطح قاعده‌ای جانبی که در مجاورت جریان خون قرار دارد و یک سطح رأسی که در مقابل لومن فولیکول قرار می‌گیرد. افزایش نیاز بدن به هورمون تیروئید معمولاً بواسطه ترشح هورمون محرک تیروئید (TSH) تنظیم می‌شود. هورمون TSH به گیرنده خود بر سطح قاعده‌ای

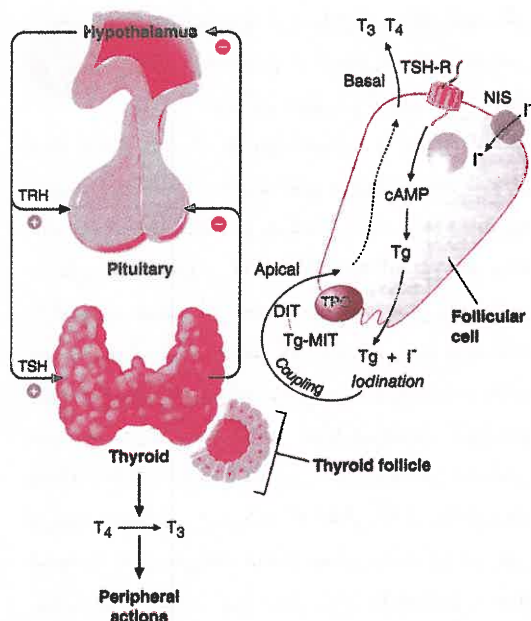


هورمون‌های تیروئید نیز از طریق گیرنده  $\beta_2$  هورمون تیروئید ( $TR\beta_2$ )، با فیدبک منفی تولید TRH و TSH را مهار می‌نمایند (شکل ۲-۴۰۵). عامل اصلی تعیین نقطه تنظیم در محور تیروئید، هورمون TSH است. TRH عمده‌ترین محرک سنتز و ترشح TSH است. تقریباً ۱۵ دقیقه پس از تجویز TRH اگزوزن، میزان ترشح TSH به حداکثر خود می‌رسد. دوپامین، گلوکوکورتیکوئیدها، و سوماتواستاتین، ترشح TSH را مهار می‌کنند ولی به استثنای مواردی که با مقادیر فارماکولوژیک تجویز می‌شوند، اثر فیزیولوژیک عمده‌ای در ترشح TSH ندارند. کاهش سطح هورمون‌های تیروئید سبب افزایش تولید پایه TSH و تشدید اثر تحرکی TRH بر TSH می‌شود. افزایش سطح هورمون‌های تیروئیدی نیز به سرعت و به‌صورت مستقیم، ترشح و بروز ژن TSH را مهار کرده و همچنین اثر تحرکی TRH بر TSH را مهار می‌کنند. این نشان می‌دهد که هورمون‌های تیروئید عامل اصلی تنظیم‌کننده تولید TSH هستند. نظیر سایر هورمون‌های هیپوفیزی، TSH نیز به‌صورت ضربانی ترشح می‌شود و میزان ترشح آن در ساعات مختلف شبانه روز متفاوت است. حداکثر میزان ترشح این هورمون در هنگام شب رخ می‌دهد. با این حال نوسانات ترشح TSH در مقایسه با سایر هورمون‌های هیپوفیز خفیفتر است؛ این امر تا حدی ناشی از طول عمر پلاسمایی نسبتاً زیاد TSH است (۵۰ دقیقه). به همین دلیل یکبار اندازه‌گیری میزان TSH برای ارزیابی سطح آن در گردش خون کافی است. TSH با استفاده از روشهای ایمنورادیومتریک اندازه‌گیری می‌شود که بسیار حساس و اختصاصی هستند. این روشهای اندازه‌گیری امکان افتراق مقادیر طبیعی و مهارشده TSH را به سادگی فراهم می‌کنند. به این ترتیب می‌توان از اندازه‌گیری TSH برای تشخیص هیپر تیروئیدی (کاهش TSH) و همچنین هیپو تیروئیدی (افزایش TSH) استفاده کرد.

## سنتز، متابولیسم، و نحوه عملکرد هورمون تیروئید

### سنتز هورمون تیروئید

هورمون‌های تیروئیدی از تیروگلوبولین که یک گلیکوپروتئین بزرگ یددار است مشتق می‌شوند. پس از ترشح تیروگلوبولین



### شکل ۲-۴۰۵ تنظیم سنتز هورمون تیروئید. سمت چپ.

اثر فیدبکی هورمون‌های تیروئیدی  $T_4$  و  $T_3$  بر مهار تولید هورمون آزادکننده تیروتروپین (TRH) در هیپوتالاموس و تولید هورمون محرک تیروئید (TSH) در هیپوفیز. TSH سبب تحریک تولید  $T_4$  و  $T_3$  در غده تیروئید می‌شود. سمت راست. فولیکول‌های تیروئید از سلول‌های اپی‌تلیال تیروئید تشکیل شده‌اند که کلونید پروتئینی محتوی تیروگلوبولین را دربرگرفته‌اند. سلول‌های فولیکولی حالت دوقطبی داشته و سنتز تیروگلوبولین و بیوسنتز هورمون‌های تیروئیدی را انجام می‌دهند (برای جزئیات بیشتر به متن مراجعه کنید).  $TSH-R$  = گیرنده هورمون محرک تیروئید؛  $Tg$  = تیروگلوبولین؛  $NIS$  = ناقل همزمان سدیم و ید؛  $TPO$  = تیروئید پراکسیداز؛  $DIT$  = دی‌یدوتیروزین؛  $MIT$  = مونویدوتیروزین.

است. میزان و کیفیت تغییرات کربوهیدراتی این هورمون بواسطه تحریک TRH (هورمون آزادکننده تیروتروپین) تنظیم می‌شود. این مسأله بر فعالیت بیولوژیک TSH تأثیر می‌گذارد.

محور تیروئید نمونه کلاسیکی از یک چرخه فیدبکی اندوکرین است. هورمون هیپوتالاموسی TRH سبب تحریک تولید TSH از هیپوفیز شده و هورمون اخیر نیز بنبه‌خود سنتز و ترشح هورمون تیروئید را تحریک می‌نماید.

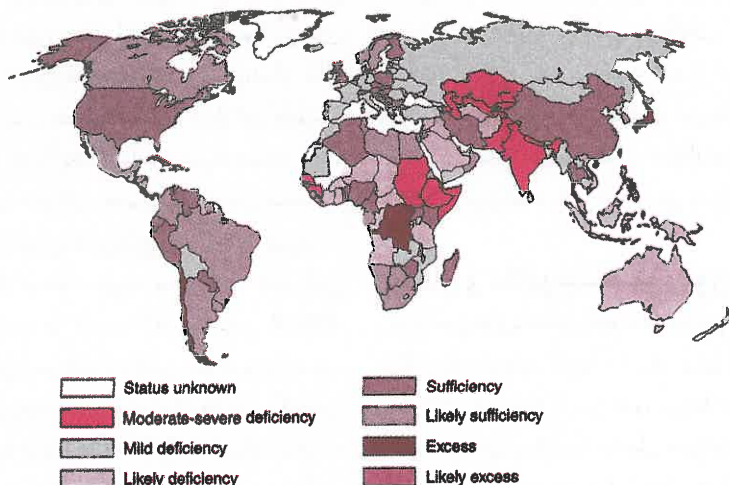
شیوع کمبود ید در بسیاری از مناطق کوهستانی جهان و همچنین در آفریقای مرکزی، نواحی مرکزی آمریکای جنوبی، و آسیای شمالی زیاد



است (شکل ۳-۴۰۵). در اروپا کمبود ید به صورت خفیف وجود دارد و مطالعات سلامت نشان می‌دهد که مصرف ید در استرالیا و ایالات متحده رو به کاهش است. براساس برآورد سازمان بهداشت جهانی (WHO)، حدود ۲ میلیون نفر مبتلا به کمبود ید هستند؛ این تخمین بر اساس میزان دفع ادراری بدست آمده است. در مناطقی که کمبود نسبی ید وجود دارد، شیوع گواتر افزایش می‌یابد، و اگر این کمبود شدید باشد، هیپوتیروئیدی و کرتینیسم نیز شایع می‌شوند. کرتینیسم (*Cretinism*) با عقب‌افتادگی رشدی و ذهنی مشخص می‌شود و هنگامی رخ می‌دهد که اطفالی که در مناطق دچار کمبود ید زندگی می‌کنند تحت درمان با ید یا هورمون تیروئید قرار نگیرند. این عمل برای نگهداشتن سطح هورمون‌های تیروئید در حد طبیعی در اوایل کودکی لازم است. کودکان مبتلا به کرتینیسم اغلب از مادرانی متولد می‌شوند که مبتلا به فقر ید هستند. این احتمال وجود دارد که کمبود هورمون‌های تیروئید مادری سبب وخیم‌تر شدن وضعیت این کودکان می‌شود. کمبود همزمان سلنیوم نیز ممکن است نقشی در بروز تظاهرات نورولوژیک کرتینیسم داشته باشد. اضافه کردن ید به نمک طعام، نان، و سایر مواد غذایی سبب کاهش قابل‌ملاحظه‌ای در شیوع کرتینیسم شده است. با اینحال متأسفانه هنوز هم کمبود ید شایع‌ترین علت قابل پیشگیری عقب‌افتادگی ذهنی را شامل می‌شود. این مسأله غالباً ناشی از مقاومت اجتماعی به استفاده از افزودنیهای خوراکی و یا هزینه اضافه شدن ید به مواد غذایی است. علاوه بر کرتینیسم واضح، کمبود خفیف ید نیز می‌تواند منجر به کاهش خفیف ضرب هوشی (IQ) شود. مصرف بیش از حد ید از طریق خوردن مکملهای حاوی ید یا غذاهای غنی از ید (مثل صدف ماهی یا اشنه دریایی)<sup>۲</sup>، با افزایش بروز بیماری‌های خودایمنی تیروئید همراه است. میزان متوسط مصرف روزانه توصیه شده ید،  $150-250 \mu\text{g/d}$  برای بالغین،  $90-120 \mu\text{g/d}$  برای کودکان و  $250 \mu\text{g/d}$  برای زنان حامله و شیرده است. میزان ید ادرار در افرادی که ید کافی دریافت می‌کنند بیشتر از  $10 \mu\text{g/dL}$  است.

به‌داخل فولیکول تیروئید، این مولکول در قسمتهای خاصی از ریشه‌های تیروئینی خود یددار شده و سپس این تیروئینها از طریق یک پیوند اتری به یکدیگر متصل می‌شوند. در مراحل بعدی تیروگلوبولین به‌داخل سلول‌های فولیکولی تیروئید بازجذب شده و پروتئولیز می‌گردد که در نتیجه مولکول‌های  $T_3$  و  $T_4$  تازه ساخته شده از آن آزاد می‌شوند.

**متابولیسم و انتقال ید** جذب ید اولین مرحله اساسی در سنتز هورمون تیروئید است. یدی که از راه غذا وارد بدن می‌شود به پروتئین‌های سرم و به‌ویژه آلبومین متصل می‌گردد. یدی که به پروتئین‌ها متصل نشده باشد از طریق ادرار دفع می‌شود. غده تیروئید ید را به شیوه بسیار کارآمدی از جریان خون استخراج می‌کند. به‌عنوان مثال، ۱۰ تا ۲۵٪ ید رادیواکتیو نشان‌دار (مثلاً  $^{123}\text{I}$ ) طی مدت ۲۴ ساعت به‌وسیله غده تیروئید طبیعی جذب می‌شود. این مقدار در بیماری‌های گریوز تا ۷۰ تا ۹۰٪ افزایش می‌یابد. جذب ید بواسطه ناقل همزمان  $\text{Na}^+/\text{I}^-$  (NIS) که در سطح قاعده‌ای جانبی سلول‌های فولیکولی تیروئید قرار دارد انجام می‌شود. ناقل NIS بیش از همه در غده تیروئید وجود دارد، ولی به مقادیر کمتری در غدد بزاقی، پستانها در زمان شیردهی، و جفت یافت می‌شود. تنظیم مکانیسم انتقال ید بسیار دقیق صورت می‌گیرد؛ این امر امکان تطابق با مقادیر متفاوت ید رژیم غذایی را فراهم می‌کند. کاهش ید رژیم غذایی سبب افزایش میزان NIS و تحریک جذب آن می‌شود، درحالی‌که افزایش میزان ید دریافتی بدن باعث کاهش میزان NIS و جذب ید می‌گردد. بروز انتخابی NIS در غده تیروئید امکان انجام اسکن ایزوتوپ، درمان هیپرتیروئیدی، و تخریب کانسر تیروئید را با استفاده از رادیوایزوتوپهای ید فراهم می‌کند، بدون اینکه ید رادیواکتیو تأثیر قابل‌ملاحظه‌ای بر سایر ارگانهای بدن داشته باشد. موتاسیون ژن NIS یکی از علل نادر هیپوتیروئیدی مادرزادی است. این مسأله اهمیت NIS را در سنتز هورمون‌های تیروئید نشان می‌دهد. یکی دیگر از ناقلهای ید، پندرین<sup>۱</sup> است که در سطح رأسی سلول‌های تیروئید قرار گرفته است و واسطه ورود ید به‌داخل مجرای فولیکول است. جهش ژن *pendrin* سبب بروز سندرم پندرد (*Pendred*) می‌شود که یک اختلال با مشخصه‌های نقص آلی‌سازی ید، گواتر، و ناشنوایی حسی عصبی است.



شکل ۳-۴۰۵ وضعیت تغذیه‌ای ید در سراسر جهان.

شرکت نکرده‌اند مجدداً مورد استفاده قرار می‌گیرند. اختلالات سنتز هورمون تیروئید از جمله علل نادر هیپوتیروئیدی مادرزادی محسوب می‌شوند. اکثر موارد این اختلالات ناشی از بروز موتاسیونهای مغلوب در TPO یا تیروگلوبولین (Tg) هستند، ولی نقایصی نیز در TSH-R، Pendrin، NIS، تولید هیدروژن پراکسید، و دهاالوژناز مشاهده شده‌اند. در این شرایط بعلت نقص بیوسنتز، غده تیروئید قادر به ساختن مقادیر کافی هورمون نیست، و در نتیجه افزایش TSH رخ داده و یک گواتر بزرگ بوجود می‌آید.

**نحوه عمل TSH** TSH از طریق اتصال به TSH-R، گیرنده‌ای عملکرد غده تیروئید را تنظیم می‌کند. TSH-R گیرنده‌ای است که هفت بار از خلال غشای سلول عبور کرده و با پروتئین G جفت می‌شود (GPCR). است. TSH-R با زیرواحد آلفای پروتئین G تحریک‌کننده (Gsa) جفت شده و سبب فعال شدن آدنیلیل سیکلاز می‌شود. به این ترتیب تولید AMP حلقوی افزایش می‌یابد. TSH همچنین با فعال کردن فسفولیپاز C سبب تحریک بازگردش فسفاتیدیل اینوزیتول

**آلی‌سازی، جفت‌شدن، ذخیره، ترشح** ید پس از وارد شدن به غده تیروئید به دام افتاده و به سمت غشای رأسی سلول‌های فولیکولی تیروئید برده می‌شود. در این محل، ید در یک واکنش آلی‌سازی (ارگانیفیکاسیون) اکسید می‌شود. آنزیم TPO و هیدروژن پراکسید که به وسیلهٔ  $DUOX^1$  و  $DUOX^2$  تولید می‌شوند، در این واکنش دخالت دارند. اتم یدی که به این شکل فعال شده است به برخی از ریشه‌های تیروزیل در مولکول تیروگلوبولین متصل می‌شود. تیروگلوبولین یک پروتئین دیمری بزرگ ( $660\text{KDa}$ ) است که از  $2,769$  اسیدآمینه تشکیل شده است. یدوتیروزینهای مولکول تیروگلوبولین سپس از طریق یک پیوند اتری با یکدیگر جفت می‌شوند. این واکنش نیز به‌وسیله آنزیم TPO کاتالیز می‌شود. در این واکنش، بسته به تعداد اتمهای ید موجود در یدوتیروزینها، مولکول‌های  $T_4$  یا  $T_3$  ساخته می‌شوند. پس از جفت‌شدن یدوتیروزینها، تیروگلوبولین به‌داخل سلول تیروئیدی برگردانده شده و پس از پردازش در داخل لیزوزومها،  $T_3$  و  $T_4$  را آزاد می‌کند. مولکولهای مونو و دی‌یدوتیروزینی (MIT, DIT) که با یکدیگر جفت نشده‌اند به‌وسیله آنزیم دهاالوژناز تحت تأثیر قرار گرفته و اتمهای ید از آنها جدا می‌شوند. به این ترتیب تمام اتمهای یدی که در ساخت هورمون‌های تیروئیدی

1- dual oxidase

2- dual oxidase maturation factor

به طور موقت باعث مهار روند آلی سازی ید در تیروئید می شود؛ این پدیده اثر ولف چایکوف<sup>۱</sup> نام دارد. اگر غده تیروئید عملکرد طبیعی داشته باشد از این اثر مهاری فرار کرده و آلی سازی ید از سر گرفته می شود. ولی در بیماران مبتلا به بیماری های زمینه ای خودایمنی تیروئید، ممکن است اثر مهارکننده ناشی از افزایش ید پایدار بماند.

### انتقال و متابولیسم هورمون تیروئید

**پروتئین های متصل شونده سرمی** میزان ترشح  $T_4$  از غده تیروئید تقریباً ۲۰ برابر بیشتر از  $T_3$  است (جدول ۲-۴۰۵). هر دوی این هورمون ها در جریان خون به پروتئین های پلاسما متصل می شوند. این پروتئین ها عبارت اند از گلوبولین متصل شونده به تیروکسین (TBG)، ترانس تیترین (TTR)، که قبلاً تحت عنوان پره آلبومین متصل شونده به تیروکسین یا TBPA خوانده می شد، و آلبومین. فواید وجود پروتئین های متصل شونده پلاسما عبارت اند از افزایش میزان ذخیره هورمون در گردش، تأخیر کلیرنس هورمونی، و شاید تنظیم انتقال هورمون به بافت های مختلف به صورت انتخابی. غلظت TBG نسبتاً کم است ( $1-2 \text{ mg/dL}$ )، ولی بعثت تمایل زیاد آن برای اتصال به هورمون های تیروئید ( $T_4 > T_3$ )، این پروتئین حدود ۸۰٪ هورمون متصل شده به پروتئین ها را حمل می کند. آلبومین تمایل نسبتاً کمی برای اتصال به هورمون های تیروئید دارد ولی غلظت پلاسمایی آن زیاد است (تقریباً  $3.5 \text{ g/dL}$ ) و تا حدود ۱۰٪ از  $T_4$  و ۳۰٪ از  $T_3$  را با خود حمل می کند. TTR نیز به حدود ۱۰٪ از  $T_4$  و مقدار جزئی از  $T_3$  متصل می شود. در مجموع با اثر پروتئین های اتصال مختلف، حدود ۹۹٫۹۸٪ از  $T_4$  و ۹۹٫۷٪ از  $T_3$  به پروتئین ها متصل می شوند. از آنجا که اتصال  $T_3$  به پروتئین ها سست تر از  $T_4$  است، میزان  $T_3$  غیرمتصل بیشتر از  $T_4$  غیرمتصل می باشد، هرچند که میزان کلی  $T_3$  در گردش خون کمتر از  $T_4$  است. زیرا  $T_3$  به میزان کمتری تولید و سریعتر از  $T_4$  نیز پاکسازی می شود. غلظت مقدار آزاد یا متصل نشده هورمونی تقریباً  $10^{-11} \text{ M}$  برای  $T_4$  و  $10^{-12} \text{ M}$  برای  $T_3$  است، که تقریباً معادل مقادیر ثابت اتصال این هورمون ها به گیرنده هورمون تیروئیدی است (به قسمتهای بعد دقت کنید). به

می شود. با توجه به موتاسیونهای طبیعی که در TSH-R رخ می دهند می توان به نقش عملی آن پی برد. موتاسیونهای مغلوبی که سبب از بین رفتن عملکرد می شوند، از علل هیپوپلازی تیروئید و هیپوتیروئیدی مادرزادی هستند. موتاسیونهای غالبی که با ایجاد عملکرد همراه هستند باعث بروز موارد تک گیر یا خانوادگی هیپرتیروئیدی می شوند که مشخصات آنها شامل گواتر، هیپوپلازی سلول های تیروئید، و فعالیت خودمختار غده تیروئید می باشد. اکثر این موتاسیونهای فعال کننده در قسمت داخل غشایی TSH-R رخ می دهند. تصور می شود که این موتاسیونها سبب تغییر شکل گیرنده می شوند؛ این تغییر شکل ها حالتی که پس از اتصال به TSH یا اتصال به ایمونوگلوبولینهای محرک تیروئید (TSI) در بیماری گریوز بوجود می آید را تقلید می کنند. همچنین ممکن است موتاسیونهای فعال کننده TSH-R به صورت وقایع سوماتیک (پیکره ای) رخ داده و منجر به انتخاب کلونال و بسط و تکثیر سلول های فولیکولی مبتلا و ندول های تیروئیدی که عملکرد خودمختاری دارند، شوند (به قسمتهای بعدی توجه کنید).

### سایر عواملی که بر سنتز و آزادسازی هورمون تأثیر می گذارند

TSH هورمون اصلی تنظیم کننده رشد و عملکرد غده تیروئید است. با این حال تعدادی از فاکتورهای رشد که اکثراً به صورت موضعی در داخل غده تیروئید ساخته می شوند نیز بر سنتز هورمون های تیروئید تأثیر می گذارند. این فاکتورها عبارت اند از فاکتور رشد شبه انسولینی ( $IGF-I$ )، فاکتور رشد اپی درمی، فاکتور رشد تغییر شکل دهنده ( $TGF-\beta$ )، اندوتلینها، و انواع مختلف سیتوکینها. اهمیت کمی این فاکتورها بخوبی روشن نشده است، ولی در بعضی حالت های خاص بیماری اهمیت دارند. برای مثال در آکرومگالی، افزایش میزان هورمون رشد و  $IGF-I$  با بروز گواتر و استعداد ابتلا به گواتر مولتی ندولر (MNG) همراه است. بعضی از سیتوکینها و اینترلوکینهای (ILs) خاص که در بیماری های خودایمنی تیروئید تولید می شوند سبب القای رشد تیروئید می شوند، درحالی که برخی دیگر منجر به آپوپتوز می گردند. کمبود ید سبب افزایش جریان خون تیروئید و افزایش فعالیت NIS و در نتیجه تحریک جذب بیشتر ید می شود. افزایش بیش از حد ید نیز



ویژگیهای هورمون	T <sub>4</sub>	T <sub>3</sub>
غلظت سرمی		
کل هورمون	۸۸ μg/dL	۰.۱۴ μg/dL
درصد هورمون کل به شکل آزاد	۰.۰۲٪	۰.۳٪
هورمون آزاد (غیرمتصل)	۲۱ × ۱۰ <sup>-۱۲</sup> M	۶ × ۱۰ <sup>-۱۲</sup> M
نیمه عمر سرمی	۷ روز	۲ روز
درصدی که مستقیماً از تیروئید ترشح می شود	۱۰۰٪	۲۰٪
میزان تولید، شامل میزان تبدیل محیطی	۹۰ μg/d	۳۲ μg/d
درصد هورمون داخل سلولی	۲۰٪	۷۰٪
قدرت متابولیک نسبی	۰.۳	۱
اتصال به گیرنده	۱۰ <sup>-۱۰</sup> M	۱۰ <sup>-۱۱</sup> M

نظر می رسد که هورمون غیرمتصل می تواند از نظر بیولوژیک در دسترس بافت قرار گیرد، با این حال مکانیسمهای هومئوستاتیکی که محور تیروئید را تنظیم می کنند، در جهت حفظ غلظت طبیعی هورمون های غیرمتصل عمل می کنند.

### ناهنجاری های پروتئین های متصل شونده به هورمون تیروئید

برخی از ناهنجاری های ارثی و اکتسابی بر پروتئین های متصل شونده به هورمون تیروئید تأثیر می گذارند. کمبود TBG وابسته به کروموزوم X با مقادیر بسیار کاهش یافته T<sub>4</sub> و T<sub>3</sub> کل همراه است. با این حال، از آنجا که میزان هورمون های غیرمتصل در حد طبیعی است، بیماران یوتیروئید بوده و مقدار TSH نیز طبیعی است. اهمیت تشخیص این اختلال، جلوگیری از تلاش برای طبیعی کردن میزان T<sub>4</sub> تام است، چون این اقدام منجر به بروز تیروتوکسیکوز شده و همچنین به دلیل کلیرنس سریع هورمون در غیاب TBG، بی نتیجه خواهد بود. استروژن از طریق افزایش سیالیاسیون و تأخیر در کلیرنس TBG سبب بالا رفتن سطح TBG می شود. بنابراین در زنان حامله یا زنانی که از داروهای ضد بارداری حاوی استروژن استفاده می کنند، افزایش TBG باعث زیاد شدن T<sub>4</sub> و T<sub>3</sub> کل می گردد؛ مع الوصف سطح T<sub>4</sub> و T<sub>3</sub> غیرمتصل طبیعی است. این ویژگی ها توجیه می کنند که چرا زنان مبتلا به هیپوتیروئیدی، در شرایط افزایش سطح TBG به دلیل

حاملگی یا درمان با استروژن، به افزایش مقدار جایگزینی L تیروکسین احتیاج دارند. بروز موتاسیون ها در TTR، TBG و آلبومین، سبب افزایش تمایل آنها برای اتصال با T<sub>4</sub> و یا T<sub>3</sub> می شود. این اختلالات تحت عنوان هیپرتیروکسینمی یوتیروئید یا هیپرتیروکسینمی دیس آلبومینیک فامیلی (FDH) خوانده می شوند (جدول ۳-۴۰۵). این اختلالات منجر به افزایش میزان کلی T<sub>4</sub> و یا T<sub>3</sub> می شوند، در حالی که مقادیر غیرمتصل هورمون ها در حد طبیعی هستند. با توجه به بروز خانوادگی این اختلالات، و این حقیقت که سطح TSH بجای آنکه کاهش یافته باشد در حد طبیعی است، می توان به تشخیص این اختلالات دست یافت. سطح هورمون های غیرمتصل (که بهترین روش اندازه گیری آنها دیالیز است) در FDH طبیعی است. برای اثبات تشخیص، می توان از تست های اندازه گیری تمایل هورمون های رادیواکتیو برای اتصال به پروتئین های انتقالی خاص، و یا آنالیز توالی DNA در ژن های پروتئین های ناقل غیرطبیعی استفاده کرد.

بعضی از داروهای خاص، نظیر سالیسیلات ها و سالسالات<sup>۱</sup>، می توانند سبب جدا شدن هورمون های تیروئید از پروتئین های ناقل در گردش خون شوند. این داروها با افزایش سطح هورمون های تیروئیدی به صورت موقت سبب اختلال در محور تیروئید می شوند. البته نتیجه این امر سرکوب TSH و بدست آمدن یک حالت پایدار جدید است و



جدول ۳-۴۰۵ شرایط همراه با هیپرتیروکسیمی یوتیروئید

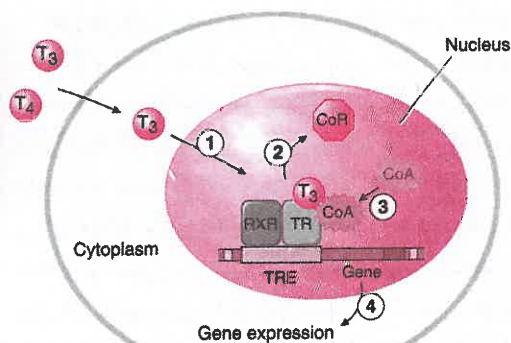
اختلال	علت	نوع انتقال	مشخصات
هیپرتیروکسیمی دیس آلومینمیک فامیلی (FDH)	موتاسیونهای آلومین، معمولاً R218H	AD	افزایش T4 T4 غیرمتصل طبیعی بندرت افزایش T3
TBG			
افزایش فامیلی	افزایش تولید TBG	XL	افزایش T3 و T4 کل طبیعی بودن T3 و T4 غیرمتصل
افزایش اکتسابی	داروها (استروژن)، حاملگی، سبروز، هپاتیت	اکتسابی	افزایش T3 و T4 کل طبیعی بودن T3 و T4 غیرمتصل
ترانس تیروتین <sup>a</sup>			
افزایش	تومورهای جزیره‌ای	اکتسابی	معمولاً T3 و T4 طبیعی
موتاسیونها	افزایش تمایل به T4 یا T3	AD	افزایش T4 و T3 کل T3 و T4 غیرمتصل طبیعی
داروها: پروپرانولول، ایسودات، ایوبانوتیک اسید، آمیودارون	کاهش تبدیل T4 → T3	اکتسابی	افزایش T4 کاهش T3 TSH طبیعی با افزایش یافته
مقاومت به هورمون تیروئید (RTH)	موتاسیونهای گیرنده بنای هورمون تیروئید	AD	افزایش T4 و T3 غیرمتصل TSH طبیعی با افزایش یافته بعضی از بیماران از نظر بالینی تیروتوکسیک هستند.

a. همچنین به عنوان پره آلومین متصل شونده به تیروکسین نیز شناخته شده است (TBPA).

T3 به صورت موضعی تنظیم شود. این ویژگی در درمان جایگزینی لووتیروکسین (T4) اهمیت دارد. مقدار دیدیناز II نیز به وسیله هورمون تیروئید تنظیم می‌شود، به این ترتیب که هیپوتیروئیدی سبب القای تولید این آنزیم می‌گردد، و در نتیجه تبدیل T4 → T3 در بافتهایی مانند مغز و غده هیپوفیز افزایش می‌یابد. عواملی که می‌توانند تبدیل T4 → T3 را مختل نمایند عبارت‌اند از گرسنگی، بیماری‌های سیستمیک یا ترومای حاد، مواد حاجب خوراکی، و برخی از انواع داروها (مثل پروپیل تیواوراسیل، پروپرانولول، آمیودارون، گلوکوکورتیکوئیدها). دیدیناز نوع III سبب غیرفعال شدن T4 و T3 شده و مهم‌ترین منبع تولید T3 معکوس (rT3) (از جمله در سندرم یوتیروئید بیمار) به حساب می‌آید. این آنزیم

بدن حالت یوتیروئیدی خود را باز می‌یابد. بعضی از فاکتورهایی که در بیماری‌های حاد در گردش خون وارد می‌شوند نیز ممکن است سبب جابجاشدن هورمون تیروئید از پروتئین‌های متصل به آنها شوند (به قسمت «سندرم یوتیروئید بیمار» در زیر توجه کنید).

**دیدینازها<sup>۱</sup>** از بسیاری جهات می‌توان T4 را پیش‌ساز T3 قلمداد کرد، که اثر آن قوی‌تر از T4 است. تبدیل T4 به T3 توسط آنزیم‌های دیدیناز صورت می‌گیرد (شکل ۱-۴۰۵). دیدیناز نوع I که عمدتاً در تیروئید، کبد، و کلیه قرار دارد، تمایل نسبتاً کمی برای اتصال به T4 دارد. دیدیناز نوع II تمایل بیشتری برای اتصال به T4 داشته و بیشتر در غده هیپوفیز، مغز، چربی قهوه‌ای، و غده تیروئید یافت می‌شود. وجود دیدیناز نوع II این امکان را فراهم می‌کند که غلظت



**شکل ۴-۴۰۵** مکانیسم عمل گیرنده هورمون تیروئید. گیرنده هورمون تیروئید (TR) و گیرنده X رتینوئید (RXR) هترودیمرهایی را تشکیل می‌دهند که به صورت اختصاصی به عناصر پاسخ‌دهنده به هورمون تیروئید (TRE) در نواحی پیش‌برنده ژنهای هدف متصل می‌شوند. در غیاب هورمون تیروئید، TR به پروتئین‌های کمک مهارکننده‌ای (CoR) متصل می‌شود که بروز ژنها را مسکوت می‌کند. شماره‌های روی شکل به ترتیب واکنشهایی اشاره می‌کنند که در پاسخ به هورمون تیروئید اتفاق می‌افتند: (۱) T4 یا T3 وارد هسته می‌شوند؛ (۲) T3 سبب جدا شدن CoR از TR می‌گردد؛ (۳) فعال‌کننده‌های کمکی (CoA) به مجموعه T3 و گیرنده متصل می‌شوند؛ (۴) بروز ژن تغییر می‌کند.

جلوگیری از عملکرد سایر ایزوفورمهای TR باشد. گیرنده‌های TRs دارای یک قسمت مرکزی متصل‌شونده به DNA و یک انتهای C هستند که به لیگاندها اتصال می‌یابد. این گیرنده‌ها به توالی‌های اختصاصی DNA به نام عناصر پاسخ تیروئیدی (TREs)<sup>۱</sup> که در قسمت پیش‌برنده ژنهای هدف قرار دارند متصل می‌شوند (شکل ۴-۴۰۵). این گیرنده‌ها همچنین به شکل هومودیمر یا، با شیوع بیشتر، به شکل هترودیمر به گیرنده‌های X رتینوئیک اسید متصل می‌شوند (RXRs) (فصل ۴۰۰). گیرنده تحریک شده می‌تواند سبب تحریک نسخه‌برداری از ژن (مثل زنجیره سنگین میوزین  $\alpha$ ) و یا مهار نسخه‌برداری (مثل ژن زیرواحد بتای TSH) گردد؛ اثر تحریکی یا مهاري بستگی به کیفیت عناصر تنظیم‌کننده ژن موردنظر دارد.

در جفت بیان می‌شود اما در افراد سالم فعال نیست. در سندرم یوتیروئید بیمار (به ویژه اگر جریان خون نیز کم باشد)، دیدنناز III در کبد و عضلات فعال می‌شود. همانژیومهای حجمی که دیدنناز نوع III را بروز می‌دهند یکی از علل نادر هیپوتیروئیدی در شیرخواران به شمار می‌روند.

### عملکرد هورمون‌های تیروئید

**نقل و انتقال هورمون تیروئید** هورمون‌های تیروئید موجود در گردش خون، از طریق انتشار غیرفعال و همچنین به واسطه برخی ناقل‌ها مانند منوکربوکسیلاز ۸ (MCT8)، MCT10، و پلی‌پپتید 1C1 ناقل آنیون آلی وارد سلول‌ها می‌شوند؛ جهش در ژن MCT8 در بیماران مبتلا به عقب‌افتادگی سایکوموتور وابسته به X و ناهنجاری‌های عملکرد تیروئید (کاهش T4، افزایش T3، و افزایش TSH) شناسایی شد. هورمون‌های تیروئید، پس از ورود به سلول‌ها، عمدتاً از طریق گیرنده‌های هسته‌ای عمل می‌کنند، هرچند که در خارج از هسته نیز تاثیراتی اعمال می‌کنند این تاثیرات عبارتند از: تحریک پاسخ‌های آنزیمی در میتوکندری و احتمالاً تأثیر مستقیم بر عروق خونی و قلب از طریق گیرنده‌های اینترگرین.

### گیرنده‌های هسته‌ای هورمون

**تیروئید** هورمون‌های تیروئید با تمایل زیاد به گیرنده‌های هسته‌ای موسوم به گیرنده‌های هورمون تیروئید (TRs)  $\alpha$  و  $\beta$  متصل می‌شوند. هر دو نوع گیرنده TR $\alpha$  و TR $\beta$  در اکثر بافتها وجود دارند، ولی سطح نسبی بروز آنها در اعضای مختلف یکسان نیست. TR $\alpha$  به‌ویژه در مغز، کلیه، گندها، عضله و قلب فراوان است، درحالی‌که TR $\beta$  نسبتاً در هیپوفیز و کبد بیشتر است. هر دوی این گیرنده‌ها به شکلهای متنوعی پیرایش می‌شوند و ایزوفورمهای منحصربفردی را بوجود می‌آورند. ایزوفورم TR $\beta$ 2 که دارای یک انتهای آمینوی منحصربه‌فرد است، به‌صورت انتخابی در هیپوتالاموس و هیپوفیز ایجاد می‌شود و در این مکانها در کنترل فیدبکی محور تیروئید نقش دارد (به مطالب پیشین مراجعه کنید). ایزوفورم TR $\alpha$ 2 حاوی یک انتهای منحصربه‌فرد کربوکسی است که از اتصال هورمون تیروئید جلوگیری می‌کند. ممکن است نقش این نوع گیرنده،

ویژگی‌های بالینی RTH عبارت‌اند از گواتر، اختلال کمبود توجه، کاهش خفیف IQ، تأخیر بلوغ اسکلتی، تاکی‌کاردی، و اختلال پاسخ متابولیک به هورمون تیروئید.

موارد کلاسیک این اختلال به‌دلیل بروز موتاسیون‌هایی در ژن گیرنده  $TR\beta$  رخ می‌دهد. این موتاسیون‌ها که در نواحی محدود شده از قلمرو اتصال به لیگاند‌ها رخ می‌دهند، سبب فقدان عملکرد گیرنده‌ها می‌شوند. از طرفی، بعلت آنکه گیرنده‌های موتاسیون یافته توانایی دیمریزه‌شدن با RXRs، اتصال به DNA و فراخوانی پروتئین‌های کمک سرکوبگر را از دست نمی‌دهند، به‌صورت آنتاگونیست بقیه گیرنده‌های طبیعی  $TR\beta$  و  $TR\alpha$  عمل می‌کنند. این ویژگی که فعالیت «منفی غالب» خوانده می‌شود نشان‌دهنده انتقال این صفت به شکل اتوزوم غالب است. افزایش میزان هورمون‌های غیرمتصل تیروئید بدون مهار TSH تشخیص این اختلال را مطرح می‌کند. در سایر افراد مبتلای فامیل نیز ناهنجاری‌های هورمونی مشابهی دیده می‌شود. اگرچه موتاسیون  $TR\beta$  در حدود ۲۰٪ بیماران به‌صورت نخواستته رخ می‌دهد. به کمک آنالیز توالی DNA ژن  $TR\beta$  می‌توان به تشخیص قطعی دست یافت. RTH را باید از سایر علل هیپرتیروکسیمی یوتیروئید (مثل هیپرتیروکسیمی دیس‌آلبومینمیک فامیلی [FDH]) و تشرح نامتناسب TSH به‌وسیله آندومهای هیپوفیری تشرح‌کننده TSH افتراق داد (فصل ۴۰۳). در اکثر بیماران هیچ درمانی توصیه نمی‌شود؛ اهمیت تشخیص این بیماری اجتناب از درمان بی‌مورد و اشتباهی هیپرتیروئیدی و انجام مشاوره ژنتیک است.

یکی از انواع مشخص RTH از جهش در ژن  $TR\alpha$  ناشی می‌شود. مبتلایان به این بیماری، بیماری او ویژگی‌های بالینی مربوط به هیپوتیروئیدی مادرزادی از قبیل عقب‌ماندگی رشد، دیسپلازی استخوانی و یبوست شدید را نشان می‌دهند. برخلاف مواردی که RTH از جهش در ژن RTB ناشی می‌شود، در این بیماران آزمایش‌های عملکرد تیروئید طبیعی بودن TSH، طبیعی یا پایین بودن  $T_4$  و طبیعی یا بالا بودن  $T_3$  را نشان می‌دهند. این تفاوت‌های آشکار بالینی و آزمایشگاهی بر توزیع بافتی و همچنین نقش متفاوت  $TR\beta$  و  $TR\alpha$  تأکید می‌کند. درمان بهینه آن دسته از مبتلایان به RTH که بیماری آنها ناشی از جهش در  $TR\alpha$  است هنوز مشخص نشده است.

هورمون‌های تیروئید ( $T_3$  و  $T_4$ ) با میزان تمایل یکسانی به  $TR\alpha$  و  $TR\beta$  متصل می‌شوند. با این حال، تفاوت‌های ساختمانی این دو گیرنده در حوزه‌های اتصال به لیگاند، امکان ایجاد آگونیست‌ها یا آنتاگونیست‌های انتخابی گیرنده را فراهم کرده است، این آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌ها در حال بررسی هستند. میزان تمایل  $T_3$  برای اتصال به گیرنده‌ها ۱۰ تا ۱۵ برابر بیشتر از  $T_4$  است. این مسأله می‌تواند علت بیشتر بودن قدرت هورمونی  $T_3$  را نشان دهد. با اینکه میزان تولید  $T_4$  بیشتر از  $T_3$  است، ولی گیرنده‌ها اکثراً به‌وسیله  $T_3$  اشغال می‌شوند؛ و این نشان‌دهنده تبدیل  $T_3 \rightarrow T_4$  در بافتهای محیطی، بیشتر بودن زیست دستیابی  $T_3$  در پلاسما، و تمایل بیشتر گیرنده‌ها برای اتصال به  $T_3$  می‌باشد. هورمون تیروئید پس از اتصال به TRs سبب بروز تغییرشکلی در این گیرنده‌ها می‌شود که نحوه واکنش آنها را با سایر فاکتورهای نسخه‌برداری تغییر می‌دهد. در غیاب اتصال به هورمون‌های تیروئیدی، آپورسپتورها به پروتئین‌های کمک سرکوبگر متصل‌شده و نسخه‌برداری از ژنها را مهار می‌کنند. ولی اتصال هورمون‌های تیروئید به گیرنده آنها سبب جداشدن پروتئین‌های کمک سرکوبگر شده و در نتیجه عوامل کمک فعالگر مجدداً نسخه‌برداری را تحریک می‌کنند. کشف واکنش میان TR و پروتئین‌های کمک سرکوبگر، نشان‌دهنده این حقیقت است که بدون اتصال به هورمون‌های تیروئید، TR سبب مسکوت‌ماندن بروز ژنها می‌شود. بنابراین کمبود هورمونی تأثیر عمیقی بر بروز ژنها دارد، چون این مسأله سبب سرکوب ژنها، و نیز فقدان تحریک آنها بواسطه اثر هورمونی می‌شود. یکی از یافته‌هایی که مسأله فوق را تأیید می‌کند این است که حذف هدفمند ژنهای TR در موش‌ها در مقایسه با کمبود هورمون‌های تیروئید، تأثیر فنوتیپی کمتری ایجاد می‌کند.

**مقاومت به هورمون تیروئید** مقاومت به هورمون تیروئید (RTH) یک اختلال اتوزومی غالب است که با افزایش سطح هورمون تیروئیدی و مقادیر نامتناسب طبیعی یا افزایش یافته TSH مشخص می‌شود. افراد مبتلا به RTH عموماً علایم و نشانه‌های مشخص هیپوتیروئیدی را نشان نمی‌دهند، به این دلیل که مقاومت هورمونی نسبی است و با افزایش سطح هورمون تیروئید جبران می‌شود.

خواست که زیانش را بیرون بیاورد؛ چون در این حالت کیستهای تیروگلو سال بطرف بالا حرکت می‌کنند. معاینه غده تیروئید بدون بررسی لنفادنویاتی در نواحی فوق چنبره‌ای (سوپراکلاویکولار) و گردنی کامل نخواهد بود.

### ارزیابی آزمایشگاهی

**اندازه‌گیری هورمون‌های تیروئیدی** افزایش حساسیت و اختصاصی بودن روشهای اندازه‌گیری TSH تا حد زیادی ارزیابی آزمایشگاهی عملکرد تیروئید را بهبود بخشیده است. از آنجا که سطح TSH به‌صورت دینامیک در پاسخ به تغییرات T<sub>4</sub> و T<sub>3</sub> تغییر می‌کند، برای رویکرد منطقی به ارزیابی تیروئید، ابتدا باید مشخص کرد که آیا TSH مهارشده، طبیعی، یا افزایش یافته است. به‌جز موارد نادری (که در ادامه توضیح داده می‌شود)، طبیعی بودن سطح TSH وجود اختلال اولیه عملکرد تیروئید را رد می‌کند. این رویکرد بستگی به استفاده از روشهای ایمنومی‌لومینومتریکی (ICMAs) برای اندازه‌گیری TSH دارد، چون روشهای مذکور بقدر کافی حساس هستند و می‌توانند حد پایین میزان طبیعی هورمون را از مقادیر مهارشده TSH که در تیروتوکسیکوز دیده می‌شود افتراق دهند. به کمک روشهای اندازه‌گیری فوق‌العاده حساس (نسل چهارم) می‌توان مقادیر TSH کمتر از ۰/۰۰۴ mU/L را شناسایی کرد، ولی برای مقاصد کاربردی حساسیت کمتر از ۰/۱ mU/L کافی است. گستردگی و امکان دسترسی ساده به‌روش TSH ICMA، تست تحریکی TRH را عملاً به یک روش بلااستفاده تبدیل کرده است؛ چون عدم افزایش TSH پس از تجویز وریدی و یکباره ۲۰۰ تا ۴۰۰ میکروگرم TRH، ارزشی معادل مهار TSH پایه دارد که به روش ICMA اندازه‌گیری شده باشد.

پس از مشاهده سطح غیرطبیعی TSH باید میزان هورمون‌های تیروئیدی در گردش خون نیز اندازه‌گیری شود تا بتوان تشخیص هیپرتیروئیدی (مهار TSH) یا هیپوتیروئیدی (افزایش TSH) را اثبات کرد. روشهای اندازه‌گیری رادیوایمنواسی به‌طور گسترده‌ای برای سنجش میزان T<sub>4</sub> و T<sub>3</sub> کلی سرم در دسترس هستند. T<sub>4</sub> و T<sub>3</sub> تا حد زیادی به پروتئین‌ها متصل می‌شوند و عوامل بسیاری (از

### معاینه فیزیکی

علاوه بر معاینه غده تیروئید، معاینه فیزیکی باید شامل جستجو برای یافتن علایم عملکرد غیرطبیعی تیروئید و علایم خارج تیروئیدی اکتالموپاتی و درموپاتی باشد (به ادامه بحث توجه کنید). معاینه گردن با مشاهده بیمار در حالت نشسته از جلو و نیمرخ، و توجه به هرگونه اسکار جراحی، توده قابل مشاهده، و یا اتساع وریدی شروع می‌شود. غده تیروئید را می‌توان با هر دو دست از پشت سر بیمار لمس نمود. همچنین معاینه‌کننده می‌تواند در مقابل بیمار قرار گرفته و با استفاده از انگشتان شست، لوبهای تیروئید را لمس کند. بهترین کار این است که از هر دو روش فوق استفاده شود، به‌ویژه هنگامی که ندول‌های کوچکی در تیروئید وجود دارند. بیمار باید گردن خود را اندکی به جلو خم کند تا عضلات گردن شل شوند. پس از تعیین محل غضروف کریکوتید، می‌توان ایسموس را که به پشته‌تحتانی لوب‌های تیروئید متصل است یافت و سپس در دو طرف خارجی آن محل لوبها را مشخص نمود (در حالت طبیعی لوب راست اندکی بزرگتر از لوب چپ است). اگر از بیمار بخواهیم که یک جرعه آب بنوشد، غده تیروئید در زیر انگشتان فرد معاینه‌کننده حرکت کرده و به این ترتیب قوام آن بهتر مشخص می‌شود.

ویژگیهایی که در هنگام معاینه باید به آنها توجه کرد عبارت‌اند از اندازه، قوام، ندولاریته، و وجود هرگونه حساسیت یا چسبندگی در غده تیروئید. اندازه تیروئید باید تخمین زده شود (در حالت طبیعی ۱۲ تا ۲۰ گرم) و اغلب بهترین روش برای ثبت یافته‌های معاینه، رسم شکل غده است. با این حال در صورتی که تعیین دقیق اندازه تیروئید اهمیت داشته باشد، سونوگرافی روش انتخابی برای این منظور است. اندازه، محل، و قوام هرگونه ندول موجود در غده را نیز باید ثبت کرد. سمع برویی برروی غده در محل شریان‌های تیروئیدی فوقانی و تحتانی نشان‌دهنده افزایش عروق آن است؛ این حالت در هیپرتیروئیدی رخ می‌دهد. در صورتی که نتوان لبه‌های پایینی لوبهای تیروئیدی را بوضوح لمس کرد، ممکن است یک گواتر خلف جناقی وجود داشته باشد. گواترهای بزرگ خلف جناقی می‌توانند سبب اتساع وریدهای گردن شده و تنفس را با مشکل مواجه کنند، به‌ویژه هنگامی که بیمار بازوهای خود را بالا می‌آورد (علامت پمبرتن<sup>۱</sup>). در صورت وجود هرگونه توده مرکزی در بالای تیروئید، باید از بیمار



ژنتیکی و بیماری‌های حاد نیز می‌توانند سبب بروز ناهنجاری‌هایی در پروتئین‌های متصل‌شونده به هورمون‌های تیروئید گردند. داروهای مختلفی نیز می‌توانند در اتصال هورمون‌های تیروئیدی به پروتئین‌ها تداخل ایجاد کنند. این داروها عبارت‌اند از فنی‌توئین، کاربامازپین، سالیسیلات‌ها، و داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAID). از آنجا که در تمام شرایط ذکر شده، میزان هورمون‌های غیرمتصل طبیعی بوده و بیمار یوتیروئید است، اندازه‌گیری میزان هورمون غیرمتصل از اندازه‌گیری کل هورمون‌های تیروئید بهتر است.

در اکثر موارد، اندازه‌گیری سطح  $T_4$  غیرمتصل برای اثبات تیروتوکسیکوز کافی است، ولی در ۲ تا ۵٪ بیماران فقط سطح  $T_3$  افزایش یافته است (توکسیکوز  $T_3$ ). بنابراین در بیمارانی که میزان TSH مهار شده است و  $T_4$  غیرمتصل در حد طبیعی است، باید میزان  $T_3$  غیرمتصل را اندازه گرفت.

در بعضی از حالات بالینی استفاده از TSH برای بیماریابی ممکن است گمراه‌کننده باشد، به‌ویژه اینکه بدون اندازه‌گیری همزمان  $T_4$  غیرمتصل انجام شود. هرگونه ناخوشی شدید غیرتیروئیدی می‌تواند سبب غیرطبیعی شدن سطح TSH شود (به ادامه مطلب توجه کنید). با اینکه هیپوتیروئیدی شایع‌ترین علت افزایش سطح TSH است، علل نادر آن عبارت‌اند از تومورهای هیپوفیزی ترشح‌کننده TSH (فصل ۴۰۳)، مقاومت به هورمون‌های تیروئید، و اشتباه تکنیکی. برعکس، مهار سطح TSH به‌ویژه اگر کمتر از  $0.1 \text{ mIU/L}$  باشد، معمولاً نشان‌دهنده تیروتوکسیوز است؛ با این حال ممکن است مقادیر کمتر از حد طبیعی TSH (بین  $0.1 \text{ mIU/L}$  تا  $0.01$ ) در سه ماهه اول حاملگی (بعثت ترشح hCG)، پس از درمان هیپرتیروئیدی (چون پس از این درمان تا چند ماه TSH مهارشده باقی می‌ماند)، و در پاسخ به مصرف بعضی داروها (مثلاً دوزهای زیاد گلوکوکورتیکوئیدها یا دوپامین) نیز دیده شود. توجه به این مسأله مهم است که هیپوتیروئیدی ثانویه ناشی از بیماری هیپوتالاموس یا هیپوفیز، با مقادیر متغیری از سطح TSH (کاهش یافته تا حد بالای طبیعی) همراه است و با سطح پایین  $T_4$  هم‌خوانی

جمله بیماری‌ها، داروها، عوامل ژنتیکی) می‌توانند بر اتصال آنها به پروتئین‌ها تأثیر بگذارند. بنابراین اندازه‌گیری میزان هورمون‌های آزاد یا غیرمتصل، از آن جهت که این مقادیر با مقدار کل مخزن هورمونی قابل دسترس از نظر بیولوژیک در ارتباط هستند، مفید است. دو روش مستقیم برای اندازه‌گیری میزان هورمون‌های تیروئیدی غیرمتصل بکار می‌روند: (۱) از طریق رقابت میان هورمون تیروئیدی غیرمتصل با  $T_4$  نشاندار رادیواکتیو (یا آنالوگ آن) برای اتصال به یک آنتی‌بادی فاز جامد،<sup>۱</sup> و (۲) جداسازی فیزیکی بخش غیرمتصل هورمون به‌وسیله اولتراسانتریفوژ یا دیالیز تعادلی. اگرچه روشهای ابتدایی سنجش هورمون غیرمتصل به‌وسیله ایمنواسی دارای نقائص زیادی بودند، ولی روشهای جدیدتر بخوبی با نتایج روشهای جداسازی فیزیکی که از نظر تکنیکی بسیار پیشرفته بوده و هزینه سنگینی دربردارند، مطابقت می‌کند. یک روش غیرمستقیم برای اندازه‌گیری میزان هورمون‌های تیروئیدی غیرمتصل که امروزه کاربرد زیادی ندارد، محاسبه اندکس  $T_4$  آزاد یا  $T_3$  آزاد از روی غلظت  $T_4$  یا  $T_3$  کل و نسبت اتصال هورمون‌های تیروئید (THBR)<sup>۲</sup> است. این نسبت از تست جذب رزینی  $T_3$ <sup>۳</sup> بدست می‌آید، که نحوه توزیع  $T_3$  نشاندار رادیواکتیو را بین یک رزین جاذب و مکانهای اشغال‌نشده پروتئین‌های متصل‌شونده به هورمون تیروئید در نمونه مورد آزمایش نشان می‌دهد. میزان اتصال  $T_3$  نشاندار به رزین هنگامی افزایش می‌یابد که مکانهای اتصال اشغال‌نشده پروتئین‌ها کاهش یافته باشد (مثل کمبود TBG) یا میزان کلی هورمون تیروئید در نمونه افزایش یافته باشد؛ و برعکس در شرایط مخالف حالات فوق، میزان اتصال  $T_3$  نشاندار به رزین کاهش می‌یابد. حاصل ضرب THBR در  $T_3$  یا  $T_4$  کل، اندکس  $T_3$  یا  $T_4$  آزاد خوانده می‌شود. در واقع، این اندکس اختلالات ایجادشده در اندازه‌گیری هورمون‌های کلی را که در نتیجه ناهنجاری‌های ایجاد شده در اتصال هورمون‌ها به پروتئین رخ می‌دهد اصلاح می‌کند.

سطح تام هورمون‌های تیروئیدی با افزایش TBG بعثت استروژن‌ها افزایش می‌یابد (حاملگی، ضدبارداری‌های خوراکی، درمان هورمونی، تاموکسیفن برخی تنظیم‌کننده‌های خاص استروژن، بیماری التهابی کبد)، و با کاهش اتصال به TBG کاهش می‌یابد (آندروژن‌ها، سندرم نفروتیک). اختلالات

1- Solid-phase antibody

2- thyroid hormone binding ratio

3- thyroid hormone binding ratio



ندارد. بنابراین نباید از TSH برای ارزیابی عملکرد تیروئید در بیمارانی که دارای بیماری هیپوفیزی مشکوک یا شناخته شده هستند استفاده کرد.

آزمایشات مربوط به تأثیر افزایش یا کاهش هورمون‌های تیروئیدی بر اعضای هدف، نظیر تخمین میزان متابولیسم پایه، سرعت آرامش رفلکسهای تاندونی، و یا کلسترول سرم، به عنوان معیارهای بالینی عملکرد تیروئید مفید نیستند.

## آزمایشات مربوط به تعیین اتیولوژی اختلال عملکرد تیروئید

بیماری‌های اتوایمون تیروئید را می‌توان به سادگی و با اندازه‌گیری آنتی‌بادی‌های در گردش علیه TPO و Tg (تیروگلوبولین) مشخص نمود. از آنجا که بروز آنتی‌بادی علیه Tg به تنهایی به ندرت رخ می‌دهد، منطقی است که فقط آنتی‌بادی‌های ضد TPO را اندازه بگیریم. حدود ۵ تا ۱۵٪ زنان یوتیروئید و تا ۲٪ مردان یوتیروئید دارای آنتی‌بادی‌های ضد تیروئیدی هستند. این افراد استعداد بیشتری برای ابتلا به اختلال عملکرد تیروئیدی دارند. تقریباً تمام بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدی اتوایمون و تا ۸۰٪ افراد مبتلا به بیماری گریوز دارای آنتی‌بادی‌های TPO هستند که معمولاً میزان این آنتی‌بادی‌ها نیز زیاد است. TSI‌ها آنتی‌بادی‌هایی هستند که گیرنده TSH-R را تحریک می‌کنند و در بیماری گریوز دیده می‌شوند. این آنتی‌بادی‌ها معمولاً به وسیله روش‌های جایگزینی ردیاب موسوم به TRAB (آنتی‌بادی گیرنده TSH) اندازه‌گیری می‌شوند؛ این روش‌ها که هم اینک به صورت تجاری در دسترس هستند با این فرض کار می‌کنند که افزایش سطوح این آنتی‌بادی‌ها در زمینه هیپرتیروئیدی بالینی، نشان‌دهنده اثرات تحریکی آنها بر گیرنده TSH خواهد بود. روش‌های سنجش بیولوژیک<sup>۲</sup> کاربرد کمتری دارند. کاربرد اصلی این روش‌ها، پیش‌بینی تیروتوکسیکوز نوزادی ناشی از مقادیر بالای TRAB یا TSI (بیش از ۳ برابر حداکثر مقدار طبیعی) مادری در سه ماهه آخر حاملگی است.

میزان Tg سرم در تمام انواع تیروتوکسیکوز، به استثنای تیروتوکسیکوز ساختگی<sup>۳</sup> که به دلیل مصرف هورمون‌های تیروئید به وسیله خود بیمار رخ می‌دهد، افزایش می‌یابد. سطح Tg بخصوص در تیروئیدیت افزایش پیدا می‌کند، که نشانه تخریب بافت تیروئید و رهاسازی Tg است. با اینحال

اهمیت اصلی اندازه‌گیری Tg، پی‌گیری بیماران مبتلا به کانسر تیروئید است. پس از تیروئیدکتومی کامل و تخریب تومور با اشعه، مقدار Tg باید به کمتر از حد قابل اندازه‌گیری برسد. وجود سطح قابل اندازه‌گیری Tg در غیاب آنتی‌بادی‌های ضد Tg، نشان‌دهنده تخریب ناکامل سرطان و یا عود آن است.

**جذب ید رادیواکتیو و اسکن تیروئید** غده تیروئید به صورت انتخابی رادیوایزوتوپ‌های ید ( $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ) و  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  پرتکنتات را جذب می‌کند. این امر امکان تصویربرداری از تیروئید و بررسی کمی جذب نسبی ماده نشاندار رادیواکتیو را فراهم می‌کند.

بیماری گریوز در تصویربرداری هسته‌ای، با بزرگی غده تیروئید و افزایش جذب ماده رادیواکتیو با توزیع یکنواخت مشخص می‌شود. آدنومهای توکسیک به صورت مناطق کانونی افزایش جذب، همراه با مهار جذب ماده رادیواکتیو در سایر قسمتهای غده تیروئید ظاهر می‌شوند. در گواتر سمی مولتی‌ندولر، غده تیروئید بزرگ شده (و اغلب ساختمان طبیعی آن بهم می‌ریزد) و نواحی متعددی از افزایش (ندول‌های دارای عملکرد) یا کاهش نسبی جذب ماده رادیواکتیو دیده می‌شوند. در تیروئیدیت بدون علامت ویروسی و پس از بارداری بعلت تخریب سلول‌های فولیکولی و مهار TSH، میزان جذب ماده رادیواکتیو بسیار کم است. تیروتوکسیکوز ساختگی نیز با کاهش جذب همراه است. علاوه بر این اگر مقدار زیادی ید اگزورژن نیز در گردش خون باشد (که می‌تواند منشأ آن رژیم غذایی یا مواجب حاجب حاوی ید باشد)، جذب ماده رادیونوکلئید حتی در صورتی که میزان تولید هورمون تیروئید افزایش یافته باشد نیز پایین خواهد بود.

سنتی‌گرافی تیروئید در ارزیابی روتین بیمارانی که ندول تیروئید دارند جایگاهی ندارد، اما در صورتی که سطح TSH سرم کمتر از میزان طبیعی باشد جهت رد ندول عملکرد تیروئید، سنتی‌گرافی انجام می‌شود. ندول‌های عملکردی یا داغ تیروئید تقریباً هیچگاه بدخیم نیستند؛ از همین رو تهیه

1- tracerdisplacement assays

2- bioassay

3- factitia

جدول ۴-۴۰۵ ویژگی‌های سونوگرافیک مرتبط با سرطان تیروئید در مقیاس خاکستری (Grgy-Scale)

میانۀ حساسیت (بازه)	میانۀ اختصاصیت (بازه)
در مقایسه با بافت تیروئید اطراف، هیپراکو	۸۱٪ (۹۰-۴۸٪)
هیپواکوزن بودن مشخص	۴۱٪ (۵۹-۳۷٪)
میکروکلسیفیکاسیون	۴۴٪ (۷۳-۲۶٪)
خواشی نامنظم دارای میکرولوبول	۵۵٪ (۸۴-۱۷٪)
قوام جامد	۸۶٪ (۹۱-۷۸٪)
بیشتر بودن ارتفاع نسبت به عرض (در مقطع عرضی)	۴۸٪ (۸۴-۳۳٪)
۵۳٪ (۹۲-۳۶٪)	۹۴٪ (۹۴-۹۲٪)
۸۹٪ (۹۸-۶۹٪)	۷۹٪ (۸۵-۶۲٪)
۴۸٪ (۵۸-۳۰٪)	۹۲٪ (۹۳-۸۲٪)

کیستیک کوچک متعدد دارند. (شکل ۵-۴۰۵). علاوه بر ارزیابی ندول‌های تیروئید، سونوگرافی همچنین برای پایش اندازه ندول‌ها و آسیب‌رسانی ندول‌ها یا ضایعات کیستیک نیز مفید است. بیوپسی FNA با هدایت سونوگرافی از ضایعات تیروئید، میزان موارد نمونه‌گیری ناکافی و خطا در نمونه‌گیری را کاهش می‌دهد که به کاهش موارد منفی کاذب سیتولوژی FNA منجر می‌شود. در ارزیابی مبتلایان به سرطان تیروئید، ارزیابی گره‌های لنفاوی کمپارتمان‌های مرکزی و کناری گردن (پیش از عمل و در طی دوره پیگیری) ضروری است.

### هیپوتیروئیدی

کمبود ید همچنان یکی از علل شایع هیپوتیروئیدی در سراسر جهان است. در مناطقی که کمبود ید وجود ندارد، بیماری‌های خودایمنی (تیروئیدیت هاشیموتو) و علل ایاتروژنیک یا درمان‌زاد (درمان هیپرتیروئیدی) شایع‌ترین علل هیپوتیروئیدی را تشکیل می‌دهند (جدول ۵-۴۰۵).

### هیپوتیروئیدی مادرزادی

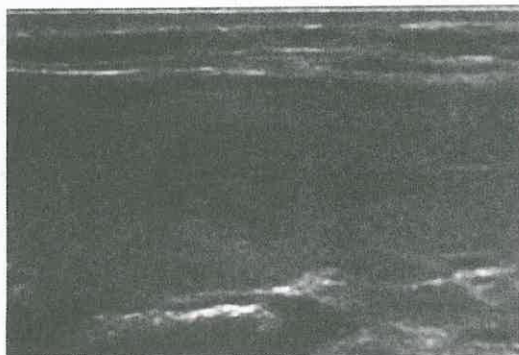
**شیوع** هیپوتیروئیدی در حدود یک مورد از هر ۴ هزار نوزاد رخ می‌دهد. این حالت ممکن است موقتی باشد، به‌ویژه اگر مادر آنتی‌بادی‌های بلوک‌کننده TSH-R داشته باشد و یا از داروهای ضد تیروئید استفاده کرده باشد؛ ولی در اکثر موارد هیپوتیروئیدی به‌صورت دائمی اتفاق می‌افتد. علل هیپوتیروئیدی نوزادی عبارت‌اند از دیس‌ژنزی غده تیروئید در ۸۵-۸۰٪ موارد، خطاهای مادرزادی سنتز هورمون تیروئید در ۱۰ تا ۱۵٪ موارد، و بواسطه آنتی‌بادی TSH-R

بیوپسی با FNA از وی ندارد. اکثر ندول‌های تیروئیدی هورمون ترشح نمی‌کنند (ندول سرد) و احتمال بدخیم بودن آنها بیشتر است (حدود ۵ تا ۱۰ درصد). همچنین از اسکن تمام بدن و اسکن تیروئید برای درمان و مراقبت از سرطان تیروئید نیز استفاده می‌شود. پس از تیروئیدکتومی به دلیل سرطان تیروئید، سطح TSH در پی اجرای پروتکل‌های قطع مصرف هورمون تیروئید یا تزریق TSH نوترکیب انسانی افزایش می‌یابد (ادامه بحث را ببینید). تجویز <sup>131</sup>I امکان تشخیص باقی‌مانده بافت بدخیم و همچنین متاستازهای عملکردی بوسیله اسکن تمام بدن (WBS) را فراهم می‌آورد. علاوه بر این WBS ممکن است در پیگیری و مراقبت از بیمارانی که در خطر عود سرطان تیروئید هستند نیز مفید باشد.

**سونوگرافی تیروئید** از سونوگرافی برای کمک به تشخیص بیماری ندولر تیروئید استفاده می‌شود (جدول ۴-۴۰۵)؛ در راهنماهای شاهد محور در تمامی مواردی که پس از معاینه فیزیکی یا یک روش تصویربرداری دیگر، بیمار مشکوک به داشتن ندول تیروئیدی باشد، انجام سونوگرافی تیروئید توصیه می‌شود. با استفاده از دستگاه‌های سونوگرافی ۱۰-۱۲ MHz، کیفیت تصاویر و وضوح آنها بسیار خوب بوده و تشخیص ندول‌ها و کیست‌های بزرگتر از ۳mm را ممکن می‌سازد. در سونوگرافی وجود برخی از الگوهای به شدت احتمال بدخیمی را مطرح می‌کند (الگوهایی مانند ندول‌های جامد هیپراکو با حاشیه ارتشاحی و میکروکلسیفیکاسیون)، در حالی که برخی دیگر نشان‌دهنده خوش‌خیمی هستند (مانند ندول‌های اسفنجی [یعنی ندول‌هایی که درون خود نواحی



A



B

**شکل ۴۰۵-۵.** الگوهای ندول تیروئیدی در سونوگرافی. A. الگوهایی که با خطر بالایی برای بدخیمی همراه هستند (ندول‌های جامد هیپراکو با حواشی نامنظم و میکروکلسیفیکاسیون). B. الگوهایی که خطر بدخیمی در آنها بسیار ناچیز است (ندول اسفنجی به صورتی که نواحی میکروکیستیک بیش از ۵۰٪ حجم ندول را فراگرفته باشد).

در ۵٪ موارد. شیوع ناهنجاری‌های تکاملی در نوزادان دختر دوبرابر بیشتر است. موتاسیون‌هایی که سبب هیپوتیروئیدی مادرزادی می‌شوند به‌طور فزاینده‌ای در حال شناخته‌شدن هستند، ولی اکثر این موارد همچنان ایدیوپاتیک می‌باشند (جدول ۴۰۵-۱ را ببینید).

برنامه‌های بیماریابی در میان نوزادان انجام می‌شود. این برنامه‌ها عمدتاً براساس اندازه‌گیری میزان TSH یا  $T_4$  در نمونه خون پاشنه پای نوزادان انجام می‌شوند. پس از اثبات تشخیص، درمان با  $T_4$  به میزان  $10-15 \mu g/kg$  در روز شروع شده و با اندازه‌گیری مرتب و دقیق TSH، دوز درمان تنظیم می‌شود. میزان نیاز به  $T_4$  در سال اول زندگی نسبتاً زیاد است؛ به همین جهت معمولاً برای طبیعی‌شدن TSH باید سطح  $T_4$  در گردش را تا حد زیادی افزایش داد. درمان به موقع و زودرس با  $T_4$  سبب طبیعی‌شدن IQ می‌شود، ولی در بیماران که در هنگام تشخیص دچار هیپوتیروئیدی شدیدتری بوده و یا درمان کافی دریافت نکرده‌اند، ممکن است ناهنجاری‌های خفیفی در تکامل عصبی ایجاد گردد.

### هیپوتیروئیدی خودایمن

**طبقه‌بندی** هیپوتیروئیدیسم خودایمن ممکن است با گواتر همراه باشد (بیماری هاشیموتو، یا تیروئیدیت گواتری)، یا در مراحل دیرتر بیماری، مقدار کمی از بافت تیروئید باقی بماند (تیروئیدیت آتروفیک). از آنجا که روندهای خودایمن به تدریج سبب کاهش عملکرد تیروئید می‌شوند، بنابراین یک مرحله جبرانی وجود دارد که در طی آن، افزایش TSH سطح

**تظاهرات بالینی** اکثر نوزادان مبتلا در هنگام تولد ظاهری طبیعی دارند، و کمتر از ۱۰٪ آنها براساس ویژگی‌های بالینی تشخیص داده می‌شوند. ویژگی‌های بالینی این بیماری عبارت‌اند از زردی طول‌کشیده، اشکالات تغذیه‌ای، هیپوتونی، بزرگی زبان، تأخیر بلوغ استخوانی، و فتق نافی. نکته مهم این است که در صورت تأخیر درمان، عوارض نورولوژیک دائمی ایجاد خواهند شد. ممکن است خصوصیات تیپیک هیپوتیروئیدی بالغین نیز وجود داشته باشند (جدول ۴۰۵-۶). سایر ناهنجاری‌های مادرزادی، مخصوصاً ناهنجاری‌های قلبی، در مبتلایان به هیپوتیروئیدی مادرزادی چهار بار شایع‌تر است.

**تشخیص و درمان** از آنجا که عدم درمان هیپوتیروئیدی مادرزادی عواقب نورولوژیک وخیمی به‌دنبال دارد،

جدول ۵-۴۰۵ علل هیپوتیروئیدی

اولیه

هیپوتیروئیدی خودایمنی: تیروئیدیت هاشیموتو، تیروئیدیت آتروفیک  
 یائتروژنیک: درمان با  $^{131}\text{I}$ ، تیروئیدکتومی، نوتال یا ساب‌نوتال،  
 پرتوتابی خارجی کردن برای درمان لنفوم یا کانسر  
 داروها: افزایش ید (شامل مواد حاجب حاوی ید و آمیودارون)، لیتیوم،  
 داروهای ضد تیروئید،  $P$ -آمینوسالیسیلیک اسید، اینترفرون آلفا و  
 سایر استوکینها، آمینوگلوتمید، مهارکننده‌های تیروزین‌کیناز مانند  
 سانیتینیب (sunitinib)  
 هیپوتیروئیدی مادرزادی: فقدان یا ناهنجاری غده تیروئید،  
 دیس‌هورمونوز، مونتاسیون TSH-R  
 کمبود ید  
 اختلالات ارتشاحی: آمیلوئیدوز، سارکوئیدوز، هموکروماتوز،  
 اسکرویدرما، سیستموز، تیروئیدیت ریدل  
 بروز بیش از حد دیدنار نوع 3 در همان‌زیوم شیرخوارگی و دیگر  
 تومورها

موقتی

تیروئیدیت خاموش، از جمله تیروئیدیت پس از حاملگی  
 تیروئیدیت تحت حاد  
 قطع درمان تیروکسین در افرادی که تیروئید آنها دست‌نخورده است.  
 پس از درمان با  $^{131}\text{I}$  یا تیروئیدکتومی ساب‌نوتال برای بیماری گریوز

ثانویه

هیپوپیتوئیتاریسم: تومورها، جراحی یا پرتوتابی هیپوفیز، اختلالات  
 ارتشاحی، سندرم شیهان، تروما، شکلهای ژنتیکی کمبود مرکب  
 هورمون‌های هیپوفیز  
 کمبود یا عدم فعالیت ایزوله TSH  
 درمان با Bexarotene  
 بیماری هیپونوتالاموس: تومورها، تروما، اختلالات ارتشاحی،  
 ایدیوپاتیک.

جدول ۶-۴۰۵ علائم و نشانه‌های هیپوتیروئیدی  
 (به ترتیب کاهش شیوع)

علائم	نشانه‌ها
خستگی، ضعف	پوست خشک و خشن؛
خشکی پوست	سردی انتهای دست‌ها و
احساس سرما	پاها
ریزش موها	صورت، دست‌ها و باهای
اختلال تمرکز و ضعف	بف‌آلود (میکروم)
حافظه	آلوسی منتشر
پیوست	برادی‌کاردی
افزایش وزن و کاهش	ادم محیطی
استها	تاخیر سل‌شدن رفلکسهای
تنگی نفس	تاندونی
خشونت صدا	سندرم تونل کارپ
منوراژی (در مراحل بعدی	افزوزبونه‌های حفرات
اولیگومنوره یا آمنوره)	سروزی
پارستری	
اختلال شنوایی	

معمولاً میزان TSH بیشتر از  $10\text{ mU/L}$  است). این مرحله را هیپوتیروئیدی بالینی (هیپوتیروئیدی آشکار) می‌نامند.

**میزان شیوع** میزان بروز متوسط سالانه هیپوتیروئیدی اتوایمون حدود ۴ مورد از هر ۱۰۰۰ زن و یک مورد از هر ۱۰۰۰ مرد است. این بیماری در بعضی از جمعیتها شیوع بیشتری دارد، از جمله ژاپنی‌ها، که احتمالاً ناشی از عوامل ژنتیکی و مصرف مزمن رژیمهای غذایی غنی از ید می‌باشد. سن متوسط در هنگام تشخیص بیماری ۶۰ سالگی است. میزان وقوع هیپوتیروئیدی آشکار با افزایش سن بیشتر می‌شود. هیپوتیروئیدی تحت بالینی در ۶ تا ۸٪ زنان (۱۰٪) آنها بیشتر از ۶۰ سال سن دارند) و ۳٪ مردان یافت می‌شود. میزان خطر سالانه بروز هیپوتیروئیدی بالینی، هنگامی که هیپوتیروئیدی تحت بالینی با آنتی‌بادیهای TPO همراه باشد، حدود ۴٪ است.

**پاتوژنز** در تیروئیدیت هاشیموتو، ارتشاح لنفوسیتی شدید در غده تیروئید همراه با تشکیل مراکز زایا، آتروفی فولیکول‌های تیروئید و متاپلازی اکسی‌فیل، فقدان کلوتید، و

هورمون‌های تیروئید را در حد طبیعی حفظ می‌کند. علی‌رغم اینکه بعضی از این بیماران علائم و نشانه‌های ناچیزی دارند، این حالت هیپوتیروئیدی تحت بالینی خوانده می‌شود. در مراحل بعدی، سطح  $T_4$  غیرمتصل سقوط کرده و میزان TSH افزایش بیشتری پیدا می‌کند؛ همچنین علائم و نشانه‌های بیمار به سرعت آشکار می‌شوند (در این مرحله

ارتشاح لنفوسیتی تیروئید در هیپوتیروئیدی خودایمی از سلول های T فعال شده  $CD4^{+}$  و  $CD8^{+}$  و همچنین سلول های B تشکیل شده است. تخریب سلول های تیروئید عمدتاً به واسطه سلول های T سیتوتوکسیک  $CD8^{+}$  رخ می دهد؛ این سلول ها اهداف خود را از طریق نکروز سلولی ناشی از پرفورین یا آپوپتوز ناشی از گرآنزیم B تخریب می کنند. به علاوه، تولید موضعی سیتوکینها به وسیله سلول های T- نظیر فاکتور نکروز تومور (TNF)، IL-1 و اینترفرون (IFN) گاما - می تواند سلول های تیروئید را در مقابل آپوپتوز با واسطه گیرنده های مرگ آسیب پذیر نماید. گیرنده های مرگ (نظیر Fas) به وسیله لیگاند های مربوط به خود بر روی سلول های T فعال می شوند. این سیتوکینها همچنین عملکرد سلول های تیروئید را مستقیماً مختل می کنند، و بروز سایر مولکول های پیش التهابی به وسیله خود سلول های تیروئید را القا می نمایند؛ از جمله مولکول های مذکور می توان از سیتوکینها، مولکول های HLA دسته I و II، مولکول های چسبندگی، CD40، و اکسید نیتریک نام برد. تجویز غلظت های بالای سیتوکینها برای مقاصد درمانی (مخصوصاً  $INF-\alpha$ ) با افزایش بیماری خودایمی تیروئید ارتباط دارد و احتمالاً از طریق مکانیسم هایی شبیه به آنچه که در موارد تک گیر بیماری مشاهده می شود است.

آنتی بادی های ضد تیروگلوبین (Tg) و TPO نشانگرهای بالینی مفیدی برای خودایمی تیروئید به شمار می روند، ولی هر گونه اثر پاتوژنیک آنها محدود به نقش ثانویه در تشدید یک پاسخ خودایمی در حال پیشرفت است. آنتی بادی های TPO کمپلمان را تثبیت می کنند، و کمپلکسهای کمپلمان تهاجم به غشا، در هیپوتیروئیدی خودایمی در غده تیروئید وجود دارند. مع الوصف عبور آنتی بادی های ضد Tg یا TPO از جفت هیچ تأثیری بر تیروئید جنین ندارد و لذا می توان گفت که آسیب با واسطه سلول های T برای شروع تخریب خودایمی تیروئید ضروری است.

بالغ بر ۲۰٪ مبتلایان به هیپوتیروئیدی خودایمی دارای آنتی بادی هایی بر ضد TSH-R هستند که برخلاف TSI، گیرنده را تحریک نمی کنند ولی از اتصال TSH جلوگیری می نمایند. لذا این آنتی بادی های مسدودکننده TSH-R سبب هیپوتیروئیدی می شوند و مخصوصاً در بیماران آسیایی موجب آتروپی تیروئید می گردند. عبور این آنتی بادی ها از جفت

فیروز خفیف تا متوسط دیده می شود. در تیروئیدیت آتروفیک، وسعت فیروز بسیار بیشتر است، شدت ارتشاح لنفوسیتی کمتر است، و فولیکول های تیروئید تقریباً به طور کامل از بین رفته اند. احتمالاً تیروئیدیت آتروفیک نمایانگر مرحله انتهایی تیروئیدیت هاشیموتو است و خود، اختلال جداگانه ای نمی باشد.

همانند اکثر اختلالات خودایمی، استعداد ابتلا به هیپوتیروئیدی خودایمی به وسیله مجموعه ای از عوامل ژنتیکی و محیطی تعیین می شود، و احتمال بروز هیپوتیروئیدی خودایمی یا بیماری گریوز در میان خواهر و برادران افراد مبتلا افزایش پیدا می کند. چند شکلی (پلی مرفیسم) های HLA-DR بهترین عوامل خطر ساز ژنتیکی اثبات شده برای هیپوتیروئیدی خودایمی محسوب می شوند، مخصوصاً HLA-DR3، HLA-DR4 و DR5. در سفیدپوستان، یک ارتباط ضعیف نیز میان چند شکلی های  $CTLA-4$  (یک ژن تنظیم کننده سلول T) و هیپوتیروئیدی خودایمی وجود دارد. هر دو ارتباط ژنتیکی یاد شده در سایر بیماری های خودایمی نیز مشاهده می شوند، و این می تواند توجیه کننده رابطه میان هیپوتیروئیدی خودایمی و سایر بیماری های خودایمی، به ویژه دیابت نوع 1، بیماری آیسون، آمی و خیم (pernicious) و ویتیلیگو باشد. چند شکلی های HLA-DR و  $CTLA-4$  مسئول تقریباً نیمی از استعداد ژنتیکی ابتلا به هیپوتیروئیدی خودایمی محسوب می شوند. سایر لکوسهای سهم در ایجاد این آسیب پذیری هنوز شناسایی نشده اند. یک ژن بر روی کروموزوم ۲۱ ممکن است مسئول ارتباط میان هیپوتیروئیدی خودایمی و سندرم داون باشد. بیشتر بودن فراوانی بیماری های خودایمی تیروئید در زنان به احتمال زیاد نتیجه اثرات استروئید های جنسی بر پاسخ ایمنی است، ولی وجود یک عامل ژنتیکی مرتبط با کروموزوم X نیز محتمل است و همین عامل ممکن است مسئول شیوع زیاد هیپوتیروئیدی خودایمی در سندرم ترنر باشد. عوامل مستعدکننده محیطی نیز در حال حاضر چندان شناخته شده نیستند. مصرف زیاد ید و کاهش تماس با میکروارگاناسمها در کودکی ممکن است سبب افزایش خطر هیپوتیروئیدی خودایمی شود. این عوامل ممکن است مسئول افزایش شیوع این بیماری در دو تا سه دهه گذشته باشند.





**شکل ۶-۴۰۵** نمای صورت بیمار مبتلا به هیپوتیروئیدی. به چشماهای پف کرده و پوست ضخیم بیمار توجه کنید.

تعریق کاهش یافته، ای‌دی‌رم نازک شده و هیپرکراتوز طبقه شاخی دیده می‌شود. افزایش میزان گلیکوز آمینوگلیکانهای درم سبب احتباس آب و در نتیجه ضخیم شدن پوست بدون گوده‌گذاری (میکردم) می‌شود. ویژگیهای مشخص این بیماری عبارت‌اند از صورت پف‌آلود همراه با ادم پلکها، و ادم بدون گوده‌گذاری در قسمت جلوی تیپا (شکل ۶-۴۰۵). پوست بیمار رنگ‌پریده است و غالباً تهرنگ زردی دارد که ناشی از تجمع کاروتن است. رشد ناخن‌ها کند می‌شود، موها خشک و شکننده شده، به سختی حالت می‌گیرند و به سادگی ریزش پیدا می‌کنند. علاوه بر آلوپسی منتشر، یک‌سوم خارجی ابروها نیز کم پشت می‌شوند، هر چند که این را نمی‌توان یک علامت اختصاصی هیپوتیروئیدی محسوب کرد.

از جمله سایر ویژگیهای شایع این بیماری، می‌توان از یبوست و افزایش وزن (علی‌رغم اشتها ضعیف) نام برد. برخلاف باور عمومی، افزایش وزن بیمار معمولاً خفیف بوده و عمدتاً به دلیل احتباس مایع در بافت‌های میکزدمی رخ

می‌تواند هیپوتیروئیدی گذرای نوزادی ایجاد کند. در موارد نادری این بیماران دارای مخلوطی از آنتی‌بادیهای مسدودکننده TSH-R و TSI هستند و برحسب اینکه کدامیک از این آنتی‌بادیها فراوانتر باشند عملکرد تیروئید بین هیپرتیروئیدی و هیپوتیروئیدی در نوسان خواهد بود. پیش‌بینی سیر بیماری در چنین افرادی مشکل است و این بیماران به پایش و مراقبت دقیق عملکرد تیروئید نیاز دارند. با استفاده از روشهای سنجش زیستی (بیواسی) می‌توان نشان داد که آنتی‌بادیهای مسدودکننده TSH-R سبب کاهش اثر القای AMP حلقوی توسط TSH در سلول‌های کشت داده شده بروز دهنده TSH-R می‌شوند، ولی انجام این سنجش‌ها مشکل است. سنجش‌هایی که اتصال آنتی‌بادیها به گیرنده را از طریق رقابت با TSH نشاندار با ماده رادیواکتیو [ایمونوگلوبولینهای مهارکننده اتصال TSH (TBII)] اندازه‌گیری می‌کنند نمی‌توانند آنتی‌بادیهای مسدودکننده TSH-R و TSI را از یکدیگر افتراق دهند، ولی یک نتیجه مثبت در بیمار مبتلا به هیپوتیروئیدی خودبخودی، مدرک قوی مبنی بر وجود آنتی‌بادیهای مسدودکننده است. استفاده از این سنجشها عموماً تدابیر درمان بالینی بیمار را تغییر نمی‌دهد، هر چند روشهای مذکور می‌توانند در اثبات علت هیپوتیروئیدی گذرای نوزادی مفید باشند.

**تظاهرات بالینی** خصوصیات بالینی عمده هیپوتیروئیدی در جدول ۶-۴۰۵ خلاصه شده‌اند. شروع این تظاهرات معمولاً بسیار بی‌سروصدا رخ می‌دهد، و بیمار ممکن است تنها هنگامی از این نشانه‌ها آگاهی یابد که مجدداً به حالت یوتیروئید درآمده باشد. بیماران مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو ممکن است بعلاوه گواتر مراجعه کنند و متوجه علائم هیپوتیروئیدی نباشند. در این بیماری، گواتر ممکن است بزرگ نباشد ولی معمولاً نامنظم بوده و قوام سفتی دارد. غالباً می‌توان یک لوب پیرامیدال را لمس نمود، که در حالت عادی باقیمانده اولیه‌ای از مجرای تیروگلوئوسال است. در موارد نادری ممکن است تیروئیدیت بدون عارضه هاشیموتو با درد همراه باشد.

بیماران مبتلا به تیروئیدیت آتروفیک، یا مراحل انتهایی تیروئیدیت هاشیموتو، با نشانه‌ها و علائم هیپوتیروئیدی مراجعه می‌کنند. پوست این بیماران خشک بوده، میزان

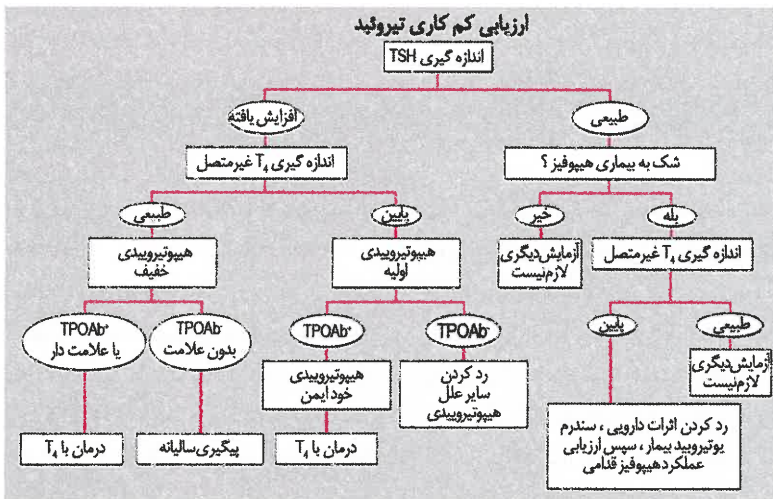
همراه است، ولی رابطه آن با خودایمنی تیروئید یا هیپوتیروئیدی به اثبات نرسیده است. خشونت صدا و گاهی صحبت کردن نامفهوم در بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدی رخ می‌دهد که ناشی از تجمع مایع در طنابهای صوتی و زبان است.

خصوصیاتی که در بالا تشریح شدند به دلیل کمبود هورمون‌های تیروئیدی رخ می‌دهند. بعلاوه، هیپوتیروئیدی خودایمنی ممکن است با علائم یا نشانه‌های سایر بیماری‌های خودایمنی همراه باشد، به‌ویژه ویتلیگو، آنمی وخیم، بیماری آدیسون، آلپوسی آرئاتا، و دیابت شیرین نوع I. بیماریهایی که همراهی کمتری با هیپوتیروئیدی خودایمن دارند عبارت‌اند از بیماری سلیاک، درمانیت هرپتی فورم، هپاتیت مزمن فعال، آرتریت روماتوئید، لوپوس اریتماتوز سیستمیک SLE، میاستنی گراویس و سندرم شوگرن. افت‌المویاتی همراه با بیماری تیروئید که معمولاً در بیماری گریوز رخ می‌دهد (به قسمتهای بعدی توجه کنید)، در حدود ۵٪ بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدی خودایمن نیز رخ می‌دهد. هیپوتیروئیدی خودایمن در کودکان شایع نیست و معمولاً به‌صورت کندی رشد و تأخیر بلوغ صورت نمایان می‌شود. ظهور دندانهای دائمی نیز با تأخیر صورت می‌گیرد. میوپاتی، همراه با تورم عضلات، در کودکان شایعتر از بالغین است. در اکثر موارد بلوغ با تأخیر صورت می‌گیرد، ولی بلوغ زودرس نیز گاهی رخ می‌دهد. در صورتی که بیماری قبل از ۳ سالگی شروع شده و کمبود هورمون شدید باشد، ممکن است اختلالاتی در هوش کودک ایجاد گردد.

**ارزیابی آزمایشگاهی** خلاصه‌ای از بررسی‌هایی که برای تعیین وجود و علت هیپوتیروئیدی انجام می‌شود در شکل ۷-۴۰ ارائه شده است. طبیعی بودن میزان TSH، وجود هیپوتیروئیدی اولیه را رد می‌کند (ولی هیپوتیروئیدی ثانویه را رد نمی‌کند). اگر میزان TSH افزایش یافته باشد، اندازه‌گیری سطح T<sub>4</sub> غیرمتصل برای اثبات وجود هیپوتیروئیدی بالینی لازم است؛ ولی ارزش اندازه‌گیری میزان T<sub>4</sub> هنگامی که به‌عنوان یک تست بیماریابی مورد استفاده قرار می‌گیرد کمتر از ارزش اندازه‌گیری میزان TSH است، چون نمی‌تواند هیپوتیروئیدی تحت بالینی را تشخیص دهد. به طور تقریبی در ۲۵٪ از بیماران میزان T<sub>3</sub> غیرمتصل

می‌دهد. میل جنسی در هر دو جنس کاهش می‌یابد. در بیماری طول‌کشیده، الیگومنوره یا آمنوره ایجاد می‌شود، ولی منوراژی نیز شایع است. میزان باروری کاهش یافته و شیوع سقط جنین افزایش می‌یابد. سطح پرولاکتین غالباً افزایش خفیفی پیدا می‌کند (فصل ۴۰۳)؛ این مسأله ممکن است در تغییر میل جنسی و باروری، و نیز ایجاد گالاکتوره نقش داشته باشد.

قدرت انقباضی عضله قلب و سرعت نبض کاهش می‌یابد، که در نتیجه باعث کم‌شدن حجم ضربه‌ای و برادیکاردی می‌گردد. افزایش مقاومت عروق محیطی ممکن است سبب هیپرتانسیون به‌ویژه از نوع دیاستولی شود. بعلت انحراف جریان خون از پوست، انتهای اندامها سرد می‌شود. افوزیون (تراوش) پریکارد در حدود ۳۰٪ بیماران رخ می‌دهد، ولی بندرت باعث اختلال عملکرد قلبی می‌شود. با اینکه تغییراتی در بروز ایزوفورمهای زنجیره سنگین میوزین دیده شده است، ولی بروز کاردیومیوپاتی معمول نیست. تجمع مایع ممکن است در سایر حفرات سروزی بدن نیز رخ دهد؛ این مسأله در گوش میانی سبب بروز کری انتقالی (هدایتی) می‌شود. عملکرد ریه‌ها عمدتاً طبیعی است، ولی تنگی نفس ممکن است بعلت افوزیون پلورال، اختلال عملکرد عضلات تنفسی، کاهش سائق تهویه، و یا آپنه هنگام خواب رخ دهد. سندرم تونل کارپ و سایر سندرمهای فشارنده شایع هستند. همچنین اختلال عملکرد عضلانی همراه با سفتی، کرامپ و درد نیز شایع است. در معاینه ممکن است برگشت رفلکسهای تاندونی آهسته شده و پسودومیوتونی (میوتونی کاذب) ایجاد گردد. حافظه و تمرکز بیمار مختل می‌شوند. در بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدی، بررسی متابولیسم گلوکز توسط PET اسکن به صورت تجربی نشان داده است که فعالیت منطقه‌ای در آمیگدال، هیپوکامپ و قسمت قدامی اطراف زانویی کورتکس سینگولیت (perigenual anterior cingulate cortex) در مقایسه با مناطق دیگر کمتر می‌باشد و کمبود فعالیت با جایگزینی تیروکسین اصلاح می‌شود. مشکلات نورولوژیک نادر عبارت‌اند از آتاکسی قابل برگشت مخچه‌ای، دمانس، سایکوز، و کمای مبکزد. آنسفالوپاتی هاشیموتو، سندرمی است که به درمان با استروئیدها پاسخ می‌دهد و با آنتی‌بادیهای TPO، میوکلونوس، و فعالیت امواج آهسته در الکتروآنسفالوگرافی،



**شکل ۷-۴۰۵** ارزیابی هیپوتیروئیدی.  $TPOAb^+$  وجود آنتی بادیهای پراکسیداز تیروئید؛  $TPOAb^-$  عدم وجود آنتی بادیهای پراکسیداز تیروئید.

گوآتر مولتی ندولر یا کارسینوم تیروئید شود که در آن ممکن است آنتی بادیهای تیروئیدی نیز حضور داشته باشند. از آنجا که بزرگی غیرهمگون غده تیروئید یکی از ویژگیهای بارز تیروئیدیت هاشیموتو است، می‌توان از سونوگرافی برای افتراق این حالت از یک ضایعه منفرد و یا یک گوآتر مولتی ندولر استفاده کرد. بیوپسی FNA برای بررسی ندول‌های کانونی سودمند است. سایر علل هیپوتیروئیدی در زیر و در جدول ۵-۴۰۵ شرح داده شده‌اند، ولی این علل بندرت مشکلات تشخیصی ایجاد می‌کنند.

### سایر علل هیپوتیروئیدی

هیپوتیروئیدی ایاتروژنیک (درمان‌زاد) یکی از علل شایع هیپوتیروئیدی است و اغلب می‌توان با انجام تستهای بیماریابی، قبل از بروز نشانه‌ها آن را تشخیص داد. در مدت ۳ تا ۴ ماه اول پس از درمان با ید رادیواکتیو، هیپوتیروئیدی گذرای بروز می‌کند که ناشی از آسیب قابل برگشت بعلت اشعه است. در صورت بهبود این حالت می‌توان درمان با دوز کم تیروکسین را قطع نمود. از آنجا که سطح TSH به‌دلیل هیپرتیروئیدی مهار شده است، در ماههای پس از درمان با ید رادیواکتیو، اندازه‌گیری سطح  $T_4$  غیرمتصل در مقایسه با اندازه‌گیری TSH، معیار بهتری از عملکرد تیروئید است.

خون در حد طبیعی است، که نشان‌دهنده پاسخ سازگارکننده دینداز به هیپوتیروئیدی است. بنابراین اندازه‌گیری  $T_3$  برای تشخیص اندیکاسیون ندارد.

پس از اثبات وجود هیپوتیروئیدی بالینی یا تحت بالینی، معمولاً می‌توان اتیولوژی بیماری را به سادگی کشف کرد، و این امر با نشان دادن وجود آنتی بادیهای TPO که در بیش از ۹۰٪ بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدی خوداِیمن یافت می‌شوند، صورت می‌گیرد. TBII را نیز می‌توان در ۱۰ تا ۲۰٪ بیماران بدست آورد، ولی جستجوی آنها به‌طور معمول لزومی ندارد. در صورت وجود هرگونه شک درباره علت گوآتر همراه با هیپوتیروئیدی، می‌توان از بیوپسی FNA برای اثبات وجود تیروئیدیت خوداِیمن سود جست. سایر یافته‌های آزمایشگاهی غیرطبیعی که در هیپوتیروئیدی مشاهده می‌شود عبارت‌اند از افزایش کراتین فسفوکیناز، افزایش کلسترول و تری‌گلیسریدها، و آنمی (که معمولاً نرموسیتی یا ماکروسیتی است). به استثنای مواردی که با فقر آهن همراه باشند، در سایر موارد با درمان جایگزینی با تیروکسین، آنمی و سایر اختلالات به‌تدریج برطرف می‌شوند.

**تشخیص افتراقی** وجود یک گوآتر غیرقرینه در تیروئیدیت هاشیموتو، ممکن است سبب اشتباه تشخیصی با

## هیپوتیروئیدی بالینی

اگر غده تیروئید عملکرد خود را کاملاً از دست داده باشد، میزان دوز جایگزینی روزانه لووتیروکسین معمولاً  $1.6 \mu\text{g/kg}$  از وزن بدن خواهد بود (عموماً  $150-100 \mu\text{g}$ ) که بهترین زمان مصرف آن ۳۰ دقیقه پیش از صرف صبحانه است. با اینحال در بسیاری از بیماران دوزهای پایین‌تر لووتیروکسین نیز کفایت می‌کند، مگر اینکه تمام بافت باقیمانده تیروئید تخریب شده باشد. در افرادی که پس از درمان بیماری گریوز دچار هیپوتیروئیدی شده‌اند، غالباً یک عملکرد زمینه‌ای خودمختار در غده تیروئید وجود دارد، به همین دلیل دوز جایگزینی باید کاهش داده شود (عموماً در حد  $125-75 \mu\text{g/d}$ ).

در بیماران بالغ زیر ۶۰ سال که شواهدی از بیماری قلبی ندارند، می‌توان با  $50-100 \mu\text{g}$  لووتیروکسین ( $T_4$ ) روزانه شروع کرد. دوز لووتیروکسین براساس سطح  $TSH$  تنظیم می‌شود؛ هدف درمان نیز قرار گرفتن  $TSH$  در محدوده طبیعی و ترجیحاً در نیمه پایینی محدوده طبیعی آن است. پاسخ  $TSH$  به درمان تدریجی است و بایستی حدود ۲ ماه پس از شروع درمان و یا پس از هر بار تغییر دوز لووتیروکسین اندازه‌گیری شود. اثرات بالینی درمان جایگزینی لووتیروکسین غالباً به آهستگی ظاهر می‌شوند. بیماران ممکن است ۳ تا ۶ ماه پس از طبیعی شدن سطح  $TSH$  برطرف شدن کامل علایم بیماری را تجربه نکنند. در صورت بالا بودن سطح  $TSH$ ، برای تصحیح دوز لووتیروکسین باید مقدار آن را هر بار  $12.5-25 \mu\text{g}$  افزایش داد؛ در صورتی که  $TSH$  مهار شده باشد نیز باید هر بار لووتیروکسین را به همین میزان کاهش داد. بیمارانی که به هر دلیلی از جمله درمان بیش از حد با  $T_4$ ، سطح  $TSH$  آنها مهار شده باشد، در معرض خطر بیشتری برای بروز فیبریلاسیون دهلیزی و کاهش دانسیته استخوانی قرار دارند.

با اینکه نمونه‌های خشک شده تیروئید حیوانات (عصاره تیروئید USP) تهیه شده و در دسترس می‌باشد، ولی استفاده از آنها توصیه نمی‌شود چون نسبت  $T_3$  به  $T_4$  در آنها، غیر فیزیولوژیک است. استفاده از لووتیروکسین

هیپوتیروئیدی خفیفی که پس از تیروئیدکتومی ساب‌توتال رخ می‌دهد نیز ممکن است پس از چند ماه برطرف شود، چون باقیمانده غده تیروئید با افزایش سطح  $TSH$  تحرک می‌شود.

کمبود ید مسئول ایجاد گواتر آندمیک و کرتینیسم است، ولی علت شایعی برای هیپوتیروئیدی بزرگسالان محسوب نمی‌شود، مگر اینکه میزان مصرف ید بسیار کم باشد و یا عوامل مشکل‌سازی نظیر مصرف تیوسیاناتهای Cassava (گیاه مانیوک) یا کمبود سلنیوم وجود داشته باشند. اگرچه هیپوتیروئیدی ناشی از فقر ید را می‌توان با تجویز تیروکسین درمان نمود، ولی با اتخاذ روشهای بهداشت عمومی برای افزایش میزان مصرف ید می‌توان این مشکل را ریشه‌کن کرد. استفاده از نمک یا نان یددار، و یا تجویز یک دوز واحد روغن یددار به‌صورت خوراکی یا عضلانی، همگی روشهای موفقی در این رابطه بوده‌اند.

مصرف بیش از حد ید به مدت طولانی نیز می‌تواند به شکل متناقض سبب بروز گواتر و هیپوتیروئیدی شود. رخدادهای داخل سلولی مسئول بروز این حالت به روشنی مشخص نشده‌اند، ولی افراد مبتلا به تیروئیدیت خودایمنی حساسیت ویژه‌ای برای ابتلا به این حالت دارند. مصرف بیش از حد ید مسئول بروز هیپوتیروئیدی در حدود ۱۳٪ از بیمارانی است که تحت درمان با آمیودارون قرار می‌گیرند (به ادامه مطلب توجه کنید). داروهای دیگری، به‌ویژه لیتیوم، نیز ممکن است باعث بروز هیپوتیروئیدی شوند. هیپوتیروئیدی گذرای ناشی از تیروئیدیت در ادامه بحث تشریح شده است.

هیپوتیروئیدی ثانویه معمولاً در زمینه سایر کمبودهای هورمونی هیپوفیز قدامی تشخیص داده می‌شود؛ کمبود  $TSH$  به تنهایی بسیار بندرت دیده می‌شود (فصل ۴۰۲). در هیپوتیروئیدی ثانویه، سطح  $TSH$  ممکن است کاهش یافته، طبیعی، یا حتی اندکی افزایش یافته باشد؛ حالت اخیر به دلیل ترشح اشکالی از  $TSH$  که از نظر ایمنی فعال بوده و از نظر عملکرد زیستی غیرفعال هستند رخ می‌دهد. تشخیص این حالت با مشاهده کاهش میزان  $T_4$  غیرمتصل اثبات می‌شود. هدف از درمان، نگه داشتن سطح  $T_4$  در نیمه بالایی محدوده طبیعی آن است، چون نمی‌توان از اندازه‌گیری  $TSH$  برای نظارت بر درمان استفاده کرد.



همراه با غذا و داروهایی که با جذب یا متابولیسم  $T_4$  تداخل می‌کنند، از جمله کلستیرامین، فروس سولفات، مکمل‌های کلسیم، مهارکننده پمپ پروتون لووستاتین، آلومینیوم هیدروکسید، ریفامپیسین، آمیودارون، کاربامازپین، فنی‌توئین و مهارکننده‌های تیروزین کیناز.

### هیپوتیروئیدی تحت بالینی

طبق تعریف، هیپوتیروئیدی تحت بالینی به حالتی اطلاق می‌شود که در آن شواهد بیوشیمیایی کمبود هورمون تیروئید، در بیمارانی مشاهده می‌شود که هیچگونه ویژگی بالینی آشکاری دال بر هیپوتیروئیدی نداشته و یا علائم بسیار خفیفی دارند. هیچ دستورالعمل پذیرفته شده همگانی برای درمان هیپوتیروئیدی تحت بالینی وجود ندارد، اما در صورتی که بیمار باردار باشد یا قصد باردار شدن داشته باشد، یا در صورتی که سطح  $TSH$  بیش از  $10 \text{ mIU/L}$  باشد، مصرف لووتیروکسین توصیه می‌شود. در صورتی که سطح  $TSH$  کمتر از  $10 \text{ mIU/L}$  باشد، زمانی برای درمان اقدام می‌شود که بیمار علائمی دال بر کم‌کاری تیروئید، بیماری قلبی یا آنتی‌بادی  $TPO$  مثبت داشته باشد. قبل از شروع درمان، ابتدا باید اثبات شود که هرگونه افزایش  $TSH$  بیش از ۳ ماه تداوم داشته است. تا زمانی که از درمان بیش از حد این حالت اجتناب شود، اصلاح  $TSH$  که تنها اندکی افزایش یافته است خطری نخواهد داشت. درمان با دوز کم لووتیروکسین ( $25-50 \mu\text{g/d}$ ) شروع شده و با هدف طبیعی شدن سطح  $TSH$  پیش می‌رود. اگر تیروکسین تجویز نشود، عملکرد تیروئید را باید هر سال یکبار ارزیابی کرد.

### ملاحظات ویژه در درمان

در موارد نادری، درمان جایگزینی با لووتیروکسین با بروز تومور کاذب مغزی در اطفال همراه است. این بیماری به شکل ایدیوسنکراتیک ظهور کرده و ماهها پس از شروع درمان رخ می‌دهد.

زمانی که در معرض خطر بالای ابتلا به هیپوتیروئیدی بوده یا سابقه ابتلا به آن را دارند، قبل از بارداری و همچنین طی اولین ماههای حاملگی باید از تیروئید بودن خود اطمینان حاصل کنند، چون هیپوتیروئیدی مادر

در ترکیب با لیوتیرونین (تری‌یدوتیروئین،  $T_3$ ) بررسی شده است، ولی سودمندی این درمان، در چند مطالعه آینده‌نگر، به اثبات نرسیده است. استفاده از لیوتیرونین به تنهایی، جایی در درمان جایگزینی طولانی‌مدت ندارد، چون نیمه عمر آن کوتاه بوده و بنابراین باید سه یا چهار بار در روز مصرف شود؛ همچنین مصرف آن با نوسانات سطح  $T_3$  همراه است.

پس از اینکه درمان جایگزینی کامل شد و سطح  $TSH$  تثبیت گردید، اندازه‌گیری سطح  $TSH$  به‌منظور پیگیری بیمار هر سال یکبار توصیه می‌شود، و در صورتی که سطح  $TSH$  به‌مدت چند سال طبیعی باشد، می‌توان اینکار را هر ۲ تا ۳ سال یکبار انجام داد. با این حال باید مطمئن شویم که بیمار درمان را ادامه می‌دهد، چون پس از عدم مصرف چند دوز لووتیروکسین بیمار هیچ تفاوتی در وضع خود احساس نمی‌کند، و گاهی خود بیمار اقدام به قطع مصرف دارو می‌نماید.

در بیمارانی که وزن بدنشان طبیعی بوده و لااقل  $200 \mu\text{g}$  در روز لووتیروکسین مصرف می‌کنند، افزایش سطح  $TSH$  غالباً علامت پذیرش ضعیف بیمار و عدم مصرف صحیح دارو توسط بیمار است. این مسأله همچنین علت احتمالی نوسان سطح  $TSH$ ، علی‌رغم دوز ثابت لووتیروکسین را توضیح می‌دهد. در این بیماران غالباً سطح  $T_4$  غیرمتصل طبیعی یا افزایش‌یافته است، ولی سطح  $TSH$  نیز بالا است. دلیل این امر این است که بیماران چند روز قبل از انجام آزمایش، مصرف لووتیروکسین را از سرمی‌گیرند و این حالت برای طبیعی‌کردن سطح  $T_4$  کافی است اما نمی‌تواند سطح  $TSH$  را نیز طبیعی کند. توجه به مسأله پذیرش ضعیف و نامنظم بیمار مهم است، چون در غیر این صورت، این الگوی آزمایشات عملکرد تیروئید، مطرح‌کننده اختلالات همراه با ترشح نامتناسب  $TSH$  هستند (جدول ۳-۴۰۵). از آنجا که نیمه عمر  $T_4$  طولانی است (۷ روز)، بیمارانی که مصرف آن را فراموش می‌کنند می‌توانند دو دوز از قرصهای فراموش‌شده را یکجا مصرف نمانند. سایر علل افزایش نیاز به لووتیروکسین را نیز باید بررسی و رد کرد، به‌ویژه سوءجذب (بیماری سلیاک، جراحی روده باریک)، درمان با استروژن یا روش‌هایی که به صورت انتخابی استروژن را تعدیل می‌کنند، مصرف



کمای میکزدم تقریباً همیشه در افراد مسن رخ می‌دهد و معمولاً به وسیله عواملی که تنفس را مختل می‌کنند تشدید می‌شود، از جمله داروها (به‌ویژه آرام‌بخش‌ها، داروهای بیهوشی و ضدافسردگیها)، پنومونی، نارسایی احتقانی قلب، انفارکتوس میوکارد، خونریزی گوارشی، و یا حوادث عروقی مغز. به سسپیس نیز باید شک کرد. تماس با سرما نیز می‌تواند یک عامل خطر محسوب شود. هیپوونتیلاسیون، که به هیپوکسی و هیپرکاپنه منجر می‌شود، نقش عمده‌ای در پاتوژنز این حالت بازی می‌کند. هیپوگلیسمی و هیپوناترمی ترقیقی<sup>۱</sup> نیز در بروز کمای میکزدم نقش دارند. لووتیروکسین را می‌توان در ابتدا به‌صورت دوز واحد وریدی به میزان  $50 \mu\text{g}$  یکجا تجویز نمود که در واقع دوز بارگیری اولیه آن است. اگرچه تجویز لووتیروکسین پس از دوز اولیه تا چند روز ضروری نیست، ولی معمولاً تجویز آن به میزان  $50-100 \mu\text{g}$  در روز ادامه می‌یابد. در صورتی که داروی وریدی مناسب در دسترس نباشد، همان مقدار لووتیروکسین را می‌توان از طریق لوله نازوگاستریک تجویز کرد (علی‌رغم اینکه ممکن است جذب روده‌ای در میکزدم مختل شده باشد). یک روش جایگزین عبارت‌است از تجویز لیوتیرونین ( $T_3$ ) به‌صورت وریدی یا از طریق لوله نازوگاستریک، به میزان  $10-25 \mu\text{g}$  هر ۸ تا ۱۲ ساعت. این روش جایگزین نیز توصیه می‌شود، چون تبدیل  $T_4 \rightarrow T_3$  در کمای میکزدم دچار اختلال می‌گردد. با اینحال، تجویز بیش از حد لیوتیرونین خطر بالقوه بروز آریتمی‌ها را به همراه دارد. یک روش دیگر، تجویز همزمان لووتیروکسین ( $200 \mu\text{g}$ ) و لیوتیرونین ( $25 \mu\text{g}$ ) به‌صورت دوز واحد و یک‌جای وریدی در ابتدا و سپس درمان روزانه با لووتیروکسین ( $50-100 \mu\text{g}/\text{d}$ ) و لیوتیرونین ( $10 \mu\text{g}$ ) هر ۸ ساعت) می‌باشد.

درمانهای حمایتی برای اصلاح هرگونه اختلال متابولیک همراه ضروری است. گرم کردن بدن بیمار تنها وقتی توصیه می‌شود که دمای بدن وی به کمتر از  $30^\circ\text{C}$  برسد، چون این حالت می‌تواند سبب کلاپس قلبی عروقی شود (فصل ۴۷۸). استفاده از پتوهای فضاگیر برای جلوگیری از اتلاف حرارت بیشتر لازم است. تجویز هیدروکورتیزون وریدی ( $50 \text{mg}$  هر ۶ ساعت) ضروری

می‌تواند اثرات سوئی بر تکامل عصبی جنین داشته باشد و سبب زایمان پیش از موعد شود. در یک بیمار یوتیروئید نیز، وجود اتوآنتی‌بادی‌های تیروئید به تنهایی، با زایمان پیش از موعد همراه است؛ مشخص نیست که آیا درمان با لووتیروکسین نتایج را بهبود می‌بخشد یا خیر. بلافاصله پس از تأیید بارداری و پس از آن در نیمه نخست دوران بارداری هر ۴ هفته یک بار باید عملکرد تیروئید بررسی شود؛ پس از هفته ۲۰ بارداری ارزیابی عملکرد تیروئید هر ۶ تا ۸ هفته یک بار انجام می‌شود (بسته به شرایط تنظیم دوز لووتیروکسین). ممکن است لازم باشد دوز لووتیروکسین در دوره بارداری تا ۵۰ درصد افزایش یابد؛ هدف از درمان، رساندن سطح TSH به کمتر از  $3/0 \text{ mIU/L}$  در سه ماهه دوم و سوم بارداری است. پس از وضع حمل دوز تیروکسین معمولاً به سطح پیش از بارداری باز می‌گردد. باید به زنان باردار آموزش داد که ویتامین‌ها و مکمل‌های آهن را حداقل با ۴ ساعت فاصله از لووتیروکسین مصرف کنند.

در بیماران مسن، مقدار تیروکسین مورد نیاز ممکن است تا ۲۰٪ کمتر از بیماران جوانتر باشد. در بیماران مسن، به‌ویژه افرادی که مبتلا به بیماری شریان کرونر هستند، دوز شروع لووتیروکسین  $25-50 \mu\text{g}/\text{d}$  بوده و هر ۲ تا ۳ ماه به مقادیر مشابهی افزایش می‌یابد تا TSH به حد طبیعی برسد. در بعضی از بیماران، علیرغم درمان ضدآرژینی مناسب، نمی‌توان درمان جایگزینی را به‌طور کامل انجام داد. انجام جراحیهای اورژانسی در بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدی درمان نشده عموماً بی‌خطر است، ولی جراحیهای معمول بیماران هیپوتیروئید را باید تا زمان حصول حالت یوتیروئیدی به تأخیر انداخت.

کمای میکزدم، علیرغم درمان همه جانبه هنوز با ۴۰-۲۰ درصد مرگ‌ومیر همراه است و نتایج آن ربطی به سطح  $T_4$  و TSH ندارد. تظاهرات بالینی آن عبارت‌اند از کاهش سطح هشیاری، که گاهی با تشنج همراه است، و نیز سایر ویژگیهای هیپوتیروئیدی (جدول ۶-۴۰۵). هیپوترمی ممکن است تا  $37^\circ\text{C}$  ( $98.6^\circ\text{F}$ ) برسد. ممکن است بیمار سابقه هیپوتیروئیدی درمان شده و پذیرش ضعیف درمان داشته باشد و یا بیماری وی قبلاً تشخیص داده نشده باشد.

افراد مسن نیز رخ می‌دهد.

**پاتوژن** همانند هیپوتیروئیدی خودایمنی، مجموعه‌ای از عوامل محیطی و عوامل ژنتیکی نظیر چند شکلی‌های HLA-DR ژن‌های تنظیم‌کننده ایمنی *CTLA-4*، *CD25* و *PTPN22 FCRL3* و *CD226* و همچنین TSH-R در استعداد ابتلا به بیماری گریوز سهم دارند. هماهنگی بروز بیماری گریوز در دوقلوهای تک تخمکی ۲۰ تا ۳۰٪ است، درحالی‌که در دوقلوهای دوتخمکی کمتر از ۵٪ است. شواهد غیرمستقیم حاکی از آنند که استرس یک عامل محیطی مهم در این رابطه است و احتمالاً از طریق اثرات نورواندوکرین بر سیستم ایمنی عمل می‌کند. سیگار کشیدن یک عامل خطر ساز فرعی برای بیماری گریوز و یک عامل خطر ساز اصلی برای بروز افتالموپاتی محسوب می‌شود. افزایش ناگهانی مصرف ید می‌تواند موجب آشکار شدن بیماری گریوز شود، و میزان بروز بیماری گریوز در دوران پس از زایمان سه برابر افزایش پیدا می‌کند. ممکن است بیماری گریوز در حین فاز بازسازی ایمنی بعد از درمان ضد ویروسی فعال (HAART) یا درمان با آلمتوزماب (alemtuzumab) رخ دهد.

هیپرتیروئیدی در بیماری گریوز به دلیل TSI رخ می‌دهد که در غده تیروئید و همچنین در مغز استخوان و غدد لنفاوی ساخته می‌شود. این آنتی‌بادی‌ها را می‌توان با استفاده از روشهای سنجش زیستی و یا روشهای سنجش TBII که به شکل گسترده‌تری در دسترسند شناسایی کرد. وجود TBII در یک بیمار مبتلا به تیروتوکسیکوز، حاکی از وجود TSI است، و این سنجش‌ها برای پایش بیماران حامله مبتلا به گریوز مفید هستند، چون سطوح بالای TSI می‌تواند از جفت عبور کند و سبب تیروتوکسیکوز نوزادی شود. سایر پاسخهای خودایمنی تیروئید، همانند آنچه که در هیپوتیروئیدی خودایمنی وجود دارد (و قبلاً شرح داده شد)، همزمان در بیماران مبتلا به گریوز نیز رخ می‌دهند. یکی از مهم‌ترین آنها آنتی‌بادیهای TPO هستند که در قریب به ۸۰٪ موارد تشکیل می‌شوند و می‌توان از آنها به‌عنوان یک نشانگر خودایمنی که به سادگی قابل اندازه‌گیری است استفاده کرد. از آنجا که وجود همزمان تیروئیدیت نیز می‌تواند عملکرد تیروئید را تحت تأثیر قرار دهد، هیچ ارتباط مستقیمی میان

است، چون ذخیره آدرنال در هیپوتیروئیدی شدید کاهش می‌یابد. هرگونه فاکتور تشدیدکننده وخامت بیماری را باید درمان کرد، از جمله تجویز زود هنگام آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف، تا زمانی که وجود عفونت بررسی و رد شود. کمک تهویه‌ای همراه با آنالیز مرتب گازهای خون معمولاً در طی ۴۸ ساعت اول درمان ضروری است. در صورت وجود هیپوناترمی یا هیپوگلیسمی شدید، تجویز سالیन هیپرتونیک یا گلوکز وریدی ممکن است لازم باشد. از تجویز مایعات وریدی هیپوتن باید خودداری کرد، چون این مایعات می‌توانند سبب احتباس آب بیشتری در بدن شوند؛ احتباس آب به‌دلیل کاهش پرفوزیون کلیوی و ترشح نابجای وازوپرسین رخ می‌دهد. متابولیسم اکثر داروها در این حالت مختل می‌شود. از تجویز داروهای رخوت‌زا (سداتیو) باید تا حد امکان خودداری کرد و یا آنها را با دوز کمتری مصرف نمود. سطح خونی داروها را باید در صورت امکان کنترل کرد تا بتوان دوز آنها را تصحیح نمود.

## تیروتوکسیکوز

تیروتوکسیکوز حالتی است که در آن هورمون‌های تیروئیدی بیش از حد وجود دارند، و بنابراین با هیپرتیروئیدی، که عبارت است از افزایش فعالیت غده تیروئید، مترادف نیست. مع‌الوصف، عمده‌ترین علت تیروتوکسیکوز، هیپرتیروئیدی است که به‌دلیل بیماری گریوز، گواتر مولتی‌ندولر سمی، و آدنومهای توکسیک رخ می‌دهد. سایر علل تیروتوکسیکوز در **جدول ۷-۴۰۵** ارائه شده‌اند.

## بیماری گریوز

**اپیدمیولوژی** بیماری گریوز مسئول ۶۰ تا ۸۰٪ موارد تیروتوکسیکوز است، میزان شیوع آن در میان جمعیت‌های مختلف یکسان نیست که نقش عوامل ژنتیکی و میزان مصرف ید را نشان می‌دهد. (مصرف زیاد ید با افزایش میزان شیوع بیماری گریوز همراه است). بیماری گریوز در حدود ۲٪ زنها رخ می‌دهد، ولی شیوع آن در مردها یک دهم میزان فوق است. این اختلال بندرت قبل از بلوغ شروع می‌شود. سن شروع آن نوعاً بین ۲۰ تا ۵۰ سالگی است، اگرچه در

عضلات رخ می‌دهد. فیبروبلاستهای کره چشم (اریت) ممکن است به شکل منحصر به فردی به سیتوکینها حساس باشند و شاید این توجیهی برای محدود شدن پاسخ ایمنی به این محل آناتومیک خاص باشد. با اینکه پاتوژن افتالموپاتی ناشی از بیماری تیروئید همچنان نامعلوم است، ولی شواهد فراوانی حاکی از آنند که TSH-R، احتمالاً اتوانتی‌ژن مشترکی است که در اریت بروز پیدا می‌کند، و همین امر، رابطه نزدیک میان افتالموپاتی و خودایمنی تیروئید را توضیح می‌دهد. افزایش چربی، یکی دیگر از دلایل افزایش حجم بافت پشت کره چشم است. افزایش فشار داخل اریت می‌تواند سبب پروپتوز، دوبینی، و نوروپاتی اپتیک شود.

**تظاهرات بالینی** علائم و نشانه‌های این بیماری عبارت‌اند از خصوصیات مشترک در تمام انواع تیروتوکسیکوز (جدول ۸-۴۰۵) و همچنین علائم و نشانه‌های اختصاصی بیماری گریوز. نحوه تظاهر بالینی بستگی به شدت تیروتوکسیکوز، طول مدت بیماری، حساسیت بیمار به زیادی هورمون تیروئید، و سن بیمار دارد. در افراد مسن ممکن است ویژگیهای تیروتوکسیکوز خفیف بوده یا آشکار نباشد و بیماران عمدتاً با خستگی و کاهش وزن مراجعه نمایند. این حالت تیروتوکسیکوز آپاتییک خوانده می‌شود.

تیروتوکسیکوز می‌تواند علی‌رغم افزایش اشتها، سبب کاهش وزن غیرقابل توجیهی شود که به دلیل افزایش سرعت متابولیسم بدن رخ می‌دهد. با این حال در ۵٪ بیماران افزایش وزن رخ می‌دهد که ناشی از افزایش مصرف غذا می‌باشد. سایر ویژگیهای بارز تیروتوکسیکوز عبارت‌اند از فعالیت بیش از حد، عصبی بودن، و تحریک‌پذیری، که در نهایت منجر به احساس خستگی‌پذیری زودرس در بعضی از بیماران می‌شود. بی‌خوابی و اختلال تمرکز شایع هستند. تیروتوکسیکوز آپاتییک ممکن است در افراد مسن با افسردگی اشتباه شود. ترمور (لرزش) ظریف، یافته بسیار شایعی است که بهترین حالت برای مشاهده آن، این است که از بیمار بخواهیم انگشتان خود را کاملاً باز کرده و سپس نوک انگشتانش را با کف دست لمس کنیم. تظاهرات نورولوژیک شایع عبارت‌اند از هیپررفلکسی، تحلیل رفتن عضلات، و میوپاتی پروگزیمال بدون فاسیکولاسیون. کره بندرت دیده می‌شود. گاهی اوقات تیروتوکسیکوز با شکلی از فلج دوره‌ای هیپوکالمیک همراه

جدول ۷-۴۰۵ علل تیروتوکسیکوز

**هیپر تیروئیدی اولیه**

بیماری گریوز

گواتر توکسیک مولتی‌ندولر

آدنوم توکسیک

متاستازهای عملکردی کارسینوم تیروئید

موتاسیون فعال‌کننده گیرنده TSH

موتاسیون فعال‌کننده Gsα (سندرم مک‌کیون آلبرایت)

استروما اوواری

داروها: افزایش یُد (بدیده جاد باز دو)

**تیروتوکسیکوز بدون هیپر تیروئیدی**

تیروئیدیت تحت حاد

تیروئیدیت خاموش

سایر علل تخریب تیروئید: آمیودارون، برتوانی، انفارکتوس آدنوم

خوردن بیش از حد هورمون تیروئید (تیروتوکسیکوز ساختگی) یا

بافت تیروئید

**هیپر تیروئیدی ثانویه**

آدنوم هیپوفیزی ترشح‌کننده TSH

سندرم مقاومت به هورمون تیروئید: گاهی ممکن است این بیماران

تظاهرات تیروتوکسیکوز را نشان دهند.

تومورهای ترشح‌کننده گنادوتروپین کوریونی<sup>a</sup>تیروتوکسیکوز حاملگی<sup>a</sup><sup>a</sup> سطح TSH در گردش خون در این شکل از هیپر تیروئیدی ثانویه پایین است.

سطح TSI و سطح هورمون تیروئید در بیماری گریوز وجود ندارد. هیپوتیروئیدی خودایمنی خودبخودی در درازمدت ممکن است در قریب به ۱۵٪ از بیماران مبتلا به گریوز رخ دهد.

به نظر می‌رسد که سیتوکینها نقش عمده‌ای در بروز افتالموپاتی ناشی از بیماری تیروئید بازی می‌کنند. در این حالت ارتشاح عضلات خارج چشم به وسیله سلول‌های T فعال شده رخ می‌دهد؛ رها شدن سیتوکینهایی نظیر IFN- $\gamma$ ، TNF، و IL-1 سبب فعال شدن فیبروبلاستها و افزایش سنتز گلیکوز آمینو گلیکانها می‌شود که آب را در خود حبس می‌کنند و منجر به تورم عضلانی مشخص در این حالت می‌شوند. در مراحل دیررس بیماری، فیبروز برگشت‌ناپذیر

جدول ۸-۴۰ علائم و نشانه‌های تیروتوکسیکوز  
(به ترتیب کاهش شیوع)

علائم	نشانه‌ها <sup>a</sup>
بیش‌فعالی، تحریک‌پذیری، دیس‌فوری	ناکی‌کاردی؛ فیبریلاسیون دهلیزی در افراد مسن
عدم تحمل گرما و تعریق	لرزش
تپش قلب	گوآتر
خستگی و ضعف	پوست گرم و مرطوب
کاهش وزن همراه با افزایش اشتها	ضعف عضلانی، میوپاتی پروگزیمال
اسهال	به عقب کشیده شدن یا تأخیر پلکها
بلی‌اوری	ژنیکوماستی
اولیگومنوره، فقدان میل جنسی	

a. به جز نشانه‌های افتالموپاتی و درمیوپاتی که مختص بیماری گریوز هستند.

مدفوع افزایش پیدا می‌کند. این حالت اغلب با اسهال و گاهی با استئاتوره خفیف همراه است. زنان مبتلا غالباً دچار اولیگومنوره یا آمثوره می‌شوند. در مردان نیز ممکن است اختلال عملکرد جنسی، و یا به‌ندرت ژنیکوماستی رخ دهد. تأثیر مستقیم هورمون‌های تیروئیدی بر جذب استخوان در تیروتوکسیکوز طولانی‌مدت، منجر به بروز استئوپنی می‌گردد. هیپرکلسمی خفیفی در حدود ۲۰٪ از بیماران ایجاد می‌شود، ولی هیپرکلسمی‌اوری شایع‌تر است. میزان بروز شکستگیهای استخوانی در بیمارانی که سابقه ابتلا به تیروتوکسیکوز دارند اندکی افزایش می‌یابد.

در بیماری گریوز، غده تیروئید معمولاً به‌صورت منتشر و یکنواخت بزرگ می‌شود و حجم آن به دو تا سه برابر اندازه طبیعی‌اش می‌رسد. قوام غده تیروئید در این بیماری، سفت است، ولی ندول ندارد. ممکن است یک تریل (thrill) یا بروبی (bruit) بر روی حاشیه‌های تحتانی خارجی لوب‌های تیروئید وجود داشته باشد، که به دلیل افزایش میزان عروق غده و جریان خون بسیار فعال آن می‌باشد.

برگشتن پلکها به بالا<sup>۲</sup>، که یک حالت خیره به نگاه فرد بیمار می‌دهد، ممکن است در هریک از اشکال تیروتوکسیکوز دیده شود. این حالت به دلیل فعالیت بیش از حد سیستم سمپاتیک رخ می‌دهد. با این‌حال، بیماری گریوز دارای علائم چشمی خاصی است که در مجموع، افتالموپاتی گریوز را تشکیل می‌دهند (شکل ۸۸-۴۰-۵). این حالت افتالموپاتی همراه با بیماری تیروئید نیز خوانده می‌شود، چون در غیاب هیپوتیروئیدی نیز در ۱۰٪ از بیماران رخ می‌دهد. اکثر این بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدی خودایمن بوده یا دارای آنتی‌بادیهای تیروئیدی هستند. شروع افتالموپاتی گریوز در فاصله زمانی یک سال قبل یا بعد از تشخیص تیروتوکسیکوز، در ۷۵٪ از بیماران رخ می‌دهد؛ اگرچه ممکن است این حالت چند سال قبل یا بعد از بروز تیروتوکسیکوز ایجاد شود، که در این حالت، افتالموپاتی یوتیروئید را که در برخی از موارد دیده می‌شود ایجاد می‌نماید.

در بعضی از بیماران مبتلا به گریوز، شواهد بالینی اندکی از افتالموپاتی به چشم می‌خورد. با این‌حال، بزرگی عضلات خارجی کره چشم که مشخصه افتالموپاتی می‌باشد، و نیز

است. این اختلال به‌ویژه در مردان آسیایی مبتلا به تیروتوکسیکوز شایع است اما در دیگر گروه‌های نژادی هم رخ می‌دهد.

شایع‌ترین تظاهر قلبی عروقی تیروتوکسیکوز، تاکی‌کاردی سینوسی است که اغلب با تپش قلب همراه است و گاهی به دلیل تاکی‌کاردی فوق‌بطنی رخ می‌دهد. افزایش برون‌ده قلب سبب ایجاد نبض قوی<sup>۱</sup>، گسترده شدن فشار نبض، و یک سوفل سیستولی آئورتی می‌شود که می‌تواند به وخیم‌تر شدن آنژین یا نارسایی قلبی در افراد مسن و یا افرادی که از قبل به بیماری قلبی مبتلا بوده‌اند منجر شوند. فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران مسن‌تر از ۵۰ سال شایع‌تر است. درمان حالت تیروتوکسیک به تنهایی سبب برگشت فیبریلاسیون دهلیزی به ریتم سینوسی طبیعی در حدود نیمی از بیماران می‌شود. این امر نشان می‌دهد که یک مشکل زمینه‌ای قلبی در باقی بیماران وجود دارد.

پوست بیمار معمولاً گرم و مرطوب بوده و بیمار از تعریق و عدم تحمل گرما به‌ویژه در آب و هوای گرم شکایت دارد. اریتم کف دست، اونیکولیز، و با شیوع کمتر، خارش، کهیر، و هیپرپیگمانتاسیون منتشر ممکن است وجود داشته باشند. موهای بیمار ظریف و نازک شده و یک آلوپسی منتشر در حدود ۴۰٪ بیماران رخ می‌دهد که ماهها پس از برقراری مجدد حالت یوتیروئیدی نیز باقی خواهد ماند. زمان ترانزیت دستگاه گوارش کاهش می‌یابد، و در نتیجه تعداد دفعات دفع



که بیمار به بالا و خارج نگاه می‌کند رخ می‌دهد. وخیم‌ترین تظاهر این بیماری، فشار بر عصب اپتیک در محل رأس کره چشم است که منجر به ادم پای، نقائص محیطی میدان بینایی، و در صورت عدم درمان، از بین رفتن دائمی بینایی می‌شود.

سیستم «NO SPECS» یک سیستم نمره‌دهی است که از آن برای ارزیابی افتالموپاتی استفاده می‌شود و شامل حروف اول کلمات زیر است:

0 = هیچ‌گونه (No) علامت یا نشانه‌ای وجود ندارد.  
1 = فقط (Only) نشانه‌ها وجود دارند (بالا رفتن یا تأخیر پلکها)، ولی علامتی وجود ندارد (only signs, no symptoms).

2 = درگیری بافتهای نرم (Soft) (ادم اطراف چشم)

3 = پروپتوز<sup>۲</sup> (بیشتر از ۲۲mm)

4 = درگیری عضلات خارج کره چشم (دیلوپیی)

5 = درگیری قرنیه

6 = فقدان بینایی

با اینکه سیستم NO SPECS برای کمک به حافظه مفید است، ولی نمی‌تواند بیماری چشم را به‌طور کامل تشریح کند؛ بیماران نیز ضرورتاً از یک مرحله به مرحله بعد پیشرفت نمی‌کنند. زمانی که قصد تحت نظر گرفتن بیمار را داریم، دیگر سیستم‌های نمره‌دهی که میزان فعالیت بیماری را اندازه‌گیری می‌کنند، ارجح هستند. در صورتی که درگیری چشمی بیماری گریوز شدید و فعال باشد، باید بیمار را به یک افتالموزیست معرفی کرد تا اندازه‌گیریهای ابژکتیو در مورد وی انجام شود. این اندازه‌گیریها عبارت‌اند از پهنای شکاف پلکی، رنگ‌آمیزی قرنیه با فلورسئین، ارزیابی عملکرد عضلات خارجی کره چشم (مثل جدول هس<sup>۳</sup>)، فشار داخل کره چشم، بررسی میدان و حدت بینایی، و دید رنگی.

درموپاتی تیروئیدی در کمتر از ۵٪ بیماران مبتلا به گریوز دیده می‌شود (شکل AB-۴۰۵)، و تقریباً همیشه با افتالموپاتی متوسط تا شدیدی همراه است. اگرچه تغییرات پوستی اکثراً بر روی سطح قدامی و خارجی ساق ایجاد



**شکل ۸-۴۰۵** ویژگیهای بیماری گراویس. A. افتالموپاتی در بیماری گریوز؛ به عقب برگشتن پلک، ادم اطراف چشم، پرخونی ملتحمه، و پروپتوز به شکل واضحی دیده می‌شوند. B. درموپاتی تیروئیدی بر روی سطح جانبی ساقهای پا. C. آکروپاچی تیروئیدی.

سایر ویژگیهای جزئی این حالت را می‌توان در بررسی سونوگرافی یا توموگرافی کامپیوتری (CT) کره چشم، تقریباً در تمامی بیماران مشاهده نمود. علایم یک طرفه در حدود ۱۰٪ از بیماران مشاهده می‌شوند. تظاهرات اولیه افتالموپاتی، معمولاً عبارت‌اند از احساس وجود شن‌ریزه (جسم خارجی) در چشم، احساس ناراحتی چشمها، و افزایش ترشح اشک. حدود یک‌سوم بیماران دچار پروپتوز هستند. بهترین حالت برای مشاهده پروپتوز، توجه به اسکلرای مابین لبه پائینی عنبیه و لبه پلک پائینی، در حالی که چشمهای بیمار در موقعیت اولیه هستند می‌باشد. با استفاده از یک اگزوفتالمومتر می‌توان میزان پروپتوز را اندازه‌گیری کرد. در موارد شدید، پروپتوز می‌تواند باعث تماس قرنیه با هوا و آسیب به آن شود، به‌ویژه اگر پلکها نتوانند در موقع خواب چشم را به‌طور کامل بپوشانند. ادم اطراف چشم، قرمزی اسکلرا، و کموزیس<sup>۱</sup> نیز شایع هستند. در ۵ تا ۱۰٪ بیماران، تورم عضلات چشم به حدی شدید است که سبب دیلوپیی (دوبینی) می‌شود؛ این حالت به‌ویژه (اما نه منحصرراً) هنگامی

1- chemosis  
3- Hess chart

2- Proptosis



بسیار ساده است. در مورد بیماران مبتلا به تیروتوکسیکوزی که این خصوصیات را ندارند، قابل اعتمادترین روش تشخیصی، اسکن رادیونوکلئید تیروئید با  $^{131}\text{I}$  یا  $^{123}\text{I}$  یا  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  می باشد که جذب زیاد و یکنواخت ماده رادیواکتیو را در بیماری گریوز از بیماری تیروئیدیت مخرب، بافت نابجای تیروئید، و تیروتوکسیکوز ساختگی افتراق می دهد. با این حال سینتی گرافی تشخیصی ارجح است. از اندازه گیری TRAb می توان برای اندازه گیری میزان فعالیت خودایمنی استفاده کرد. در هیپر تیروئیدی ثانویه ناشی از تومور هیپوفیزی ترشح کننده TSH نیز یک گواتر منتشر وجود دارد. مشاهده عدم مهار سطح TSH، و نیز یافتن یک تومور هیپوفیزی در اسکن CT یا تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI)، می تواند مطرح کننده این تشخیص باشد.

خصوصیات بالینی تیروتوکسیکوز ممکن است جنبه های خاصی از سایر بیماریها را تقلید نمایند، از جمله حملات پانیک، مانیا، فئوکروموسیتوم، و کاهش وزن همراه با بیماری های بدخیم. در صورتی که سطح TSH و  $T_3$  و  $T_4$  غیرمتصل طبیعی باشد به سادگی می توان تشخیص تیروتوکسیکوز را رد کرد. طبیعی بودن TSH همچنین وجود بیماری گریوز را نیز به عنوان علت گواتر منتشر رد می کند.

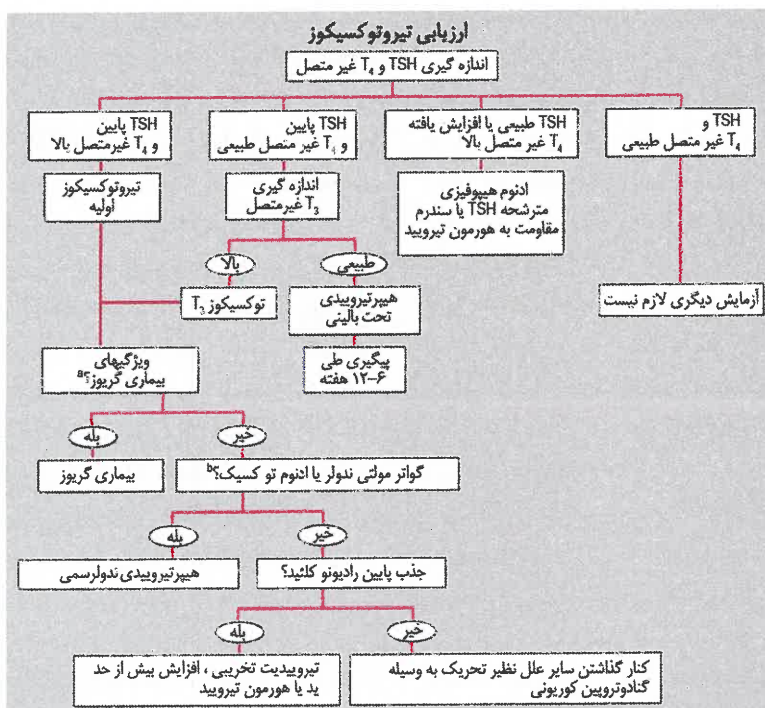
**سیر بالینی** نمای بالینی بیماری عموماً بدون درمان وخیم تر می شود. پیش از ابداع درمانهای مناسب، میزان مرگومیر این بیماری به ۱۰ تا ۳۰٪ می رسید. بعضی از بیماران مبتلا به نوع خفیف بیماری گریوز، به صورت خودبخودی بهبود یافته و مجدداً دچار عود بیماری می شوند. بندرت ممکن است بیمار بین حالات هیپو و هیپر تیروئیدی در نوسان باشد؛ علت این مسأله، تغییرات فعالیت عملکردی آنتی بادهای TSH-R است. حدود ۱۵٪ بیمارانی که پس از درمان با داروهای ضد تیروئید بهبود می یابند، ۱۰ تا ۱۵ سال بعد به علت ایجاد روندهای تخریبی خودایمنی دچار هیپو تیروئیدی می شوند.

سیر بالینی افتالموپاتی از سیر بیماری تیروئید تبعیت نمی کند. افتالموپاتی نوعاً در ۳ تا ۶ ماه اول پیشرفت کرده و وخیم تر می شود، و سپس در ۱۲ تا ۱۸ ماه بعدی به صورت یکنواختی ادامه می یابد. افتالموپاتی نهایتاً خودبخود بهبود

می شود (و به همین دلیل می کزدم پره تیبیال خوانده می شود)، ولی ممکن است در سایر نواحی نیز رخ دهد، که این حالت به ویژه پس از تروما بروز می کند. ضایعه مشخصه عبارت است از یک پلاک غیرالتهابی و سفت که رنگ صورتی تیره یا ارغوانی دارد و سطح آن شبیه پوست پرتقال است. درگیری ندولر ممکن است رخ دهد؛ حتی ممکن است این ضایعه بندرت تمام سطح ساق و پا را درگیر کرده و نمایی شبیه به الفانتیازیس ایجاد کند. آکروپاچی تیروئیدی شکلی از کلایینگ است که در کمتر از ۱٪ بیماران مبتلا به گریوز دیده می شود (شکل ۸۰-۴۰۵). این حالت چنان همراهی قوی با درموپاتی تیروئیدی دارد که اگر بیماری مبتلا به گریوز باشد ولی همزمان درگیری پوستی و چشمی نداشته باشد، باید علت دیگری برای کلایینگ وی جستجو کرد.

**ارزیابی آزمایشگاهی** بررسیهایی که برای تشخیص وجود و علت تیروتوکسیکوز بکار می روند در شکل ۹-۴۰۵ به صورت خلاصه ارائه شده اند. در بیماری گریوز، سطح TSH مهار شده و میزان هورمون های تام و غیرمتصل تیروئیدی افزایش یافته است. در ۲ تا ۵٪ بیماران فقط میزان  $T_3$  افزایش پیدا می کند (توکسیکوز  $T_3$ ). این نسبت در مناطقی که مردم در آستانه کمبود مصرف ید هستند افزایش می یابد. برعکس، در توکسیکوز  $T_4$ ، میزان  $T_4$  کل و غیرمتصل افزایش یافته و  $T_3$  طبیعی است. این حالت گاه در مواردی که هیپر تیروئیدی به دلیل افزایش مصرف ید رخ می دهد دیده می شود، چون زیاد بودن ید سبب افزایش پیش ماده لازم برای سنتز هورمون های تیروئید می شود. اگر تشخیص مشخص نباشد، اندازه گیری آنتی بادی های TPO یا TRAb ممکن است مفید باشد اما معمولاً از نظر بالینی ضروری نیست. اختلالات همزمانی که می توانند سبب اشتباه تشخیصی در تیروتوکسیکوز شوند عبارت اند از افزایش میزان بیلی روبین، آنزیم های کبدی، و فریتین. آئمی میکروسیتی و ترومبوسیتوپنی نیز ممکن است رخ دهد.

**تشخیص افتراقی** در بیماری که وجود تیروتوکسیکوز با روشهای بیوشیمیایی ثابت شده است، و همچنین دارای گواتر منتشر در لمس، افتالموپاتی، و غالباً سابقه شخصی یا خانوادگی اختلالات خودایمنی باشد، تشخیص بیماری گریوز



**شکل ۹-۴۰۵** ارزیابی تیروئید و توکسیکوز. a. گواتر منتشر، آنتی بادهایی TPO مثبت، افتالموپاتی، درموپاتی؛ b. می توان با اسکن رادیونوکلئید آن را اثبات نمود.

## درمان بیماری گریوز

درمان هیپر تیروئیدی ناشی از بیماری گریوز از طریق کاهش سنتز هورمون های تیروئیدی، با استفاده از داروهای ضد تیروئید، و یا کم کردن حجم بافت تیروئیدی به وسیله درمان با ید رادیواکتیو (<sup>131</sup>I) یا تیروئیدکتومی انجام می شود. استفاده از داروهای ضد تیروئیدی روش غالب درمان در بسیاری از مراکز درمانی اروپا و ژاپن است، در حالی که در آمریکای شمالی استفاده از ید رادیواکتیو غالباً خط اول درمان را تشکیل می دهد. این تفاوتها بازتاب این حقیقت هستند که هیچ رویکرد درمانی به تنهایی و از تمام جهات مناسب نیست و نیز اینکه ممکن است بیماران به روشهای درمانی متعددی برای درمان خود احتیاج داشته باشند.

می یابد، و به ویژه تغییرات بافت نرم آن برطرف می شوند. با اینحال افتالموپاتی در حدود ۵٪ از بیماران سیر برق آسایی دارد که در فاز حاد، در صورت وجود فشار بر عصب بینایی یا زخم قرنیه، نیازمند مداخلات درمانی می باشد. در مراحل انتهایی بیماری بعلت فیروز عضلات خارجی کره چشم ممکن است دیپلوپی (دوبینی) بروز نماید. بعضی از مطالعات نشان داده اند که درمان هیپر تیروئیدی با ید رادیواکتیو، سبب وخیم تر شدن درگیری چشمی در درصد کمی از بیماران (به ویژه سیگاریها) می شود. مصرف داروهای ضد تیروئیدی یا جراحی هیچ گونه اثر سوئی بر سیر بالینی افتالموپاتی ندارند. درموپاتی تیروئیدی، در صورت بروز، معمولاً یک تا دو سال پس از ایجاد هیپر تیروئیدی گریوز ظاهر می شود. این حالت ممکن است خودبخود برطرف شود.

تنظیم نمود. اکثر بیماران تا ۶ تا ۸ هفته پس از شروع درمان به حالت یوتیروئید نمی‌رسند. میزان TSH اغلب تا چند ماه در سطح مهار شده باقی می‌ماند و بنابراین شاخص حساسی برای پاسخ به درمان نیست. دوز نگهدارنده روزانه داروهای ضد تیروئید در رژیم تیتراسیون معمولاً ۵۰-۱۰۰ mg ۲،۵-۱۰ mg کاربیمازول یا متیمازول و ۵۰-۱۰۰ mg پروپیل تیواوراسیل است. در رژیم بلوک جایگزینی، دوز اولیه داروهای ضد تیروئید همچنان ثابت مانده و دوز لووتیروکسین برای حفظ سطح  $T_4$  غیر متصل در حد طبیعی، تنظیم می‌شود. پس از برطرف شدن سرکوب TSH، از اندازه‌گیری سطح TSH نیز می‌توان برای پایش درمان استفاده کرد.

حداکثر سرعت بهبودی (حداکثر ۳۰ تا ۵۰٪ در بعضی از جمعیتها) برای رژیم تیتراسیون طی ۱۸ تا ۲۴ ماه و برای رژیم بلوک جایگزینی طی ۶ ماه بدست می‌آید. به دلایل نامعلومی، سرعت بهبودی در مناطق جغرافیایی مختلف یکسان نیست. بیماران جوان‌تر، مردان، سیگاری‌ها و بیمارانی که هیپرتیروئیدی شدید و گواترهای بزرگی دارند به احتمال بیشتری پس از توقف درمان دچار عود می‌شوند، ولی پیش‌بینی نتایج مشکل است. تمام بیماران را باید از نظر عود بیماری در طی اولین سال پس از درمان بدقت پی‌گیری کرد و پس از آن نیز این پی‌گیری باید حداقل سالی یکبار انجام شود.

عوارض جانبی شایع داروهای ضد تیروئیدی عبارت‌اند از راش، کهیر، تب، و آرترارژی، که در ۱ تا ۵٪ بیماران رخ می‌دهد. این عوارض ممکن است به‌صورت خودبخودی و یا پس از جایگزینی یک داروی ضد تیروئید دیگر برطرف شوند. عوارض جانبی نادر ولی مهم عبارت‌اند از هپاتیت، (پروپیل تیواوراسیل؛ از مصرف آن در کودکان خودداری شود). و کلستاز (متیمازول و کاربیمازول)؛ یک سندرم شبه SLE، و از همه مهمتر، آگرانولوسیتوز (کمتر از ۱٪ موارد). اگر بیماری دچار یکی از این عوارض جانبی مهم شود، لزوماً باید مصرف داروهای ضد تیروئیدی را قطع کرد و تجویز مجدد آنها نیز جایز نیست. باید دستورالعملهای مکتوبی درباره نشانه‌های آگرانولوسیتوز احتمالی به بیماران داده شود (از جمله گلودرد، تب، زخمهای دهانی)؛ همچنین بیماران باید بدانند

عمده‌ترین داروهای ضد تیروئیدی تیونامیدها هستند، از جمله پروپیل تیواوراسیل، کاربیمازول (در ایالات متحده موجود نیست)، و متابولیت فعال آن، متیمازول. تمام این داروها عملکرد TPO را مهار کرده و میزان اکسیداسیون و ارگانیفیکاسیون یُد را کاهش می‌دهند. این داروها همچنین میزان آنتی‌بادیهای تیروئیدی را با مکانیسمی که هنوز روشن نشده است کاهش می‌دهند و بنظر می‌رسد که سرعت بهبودی را بیشتر می‌کنند. پروپیل تیواوراسیل عمل برداشتن یُد و تبدیل  $T_3 \rightarrow T_4$  را مهار می‌کند. با این حال این عمل به استثنای موارد بسیار شدید تیروتوکسیکوز، فایده زیادی ندارد، چون نیمه عمر این دارو (۹۰ دقیقه) بسیار کوتاهتر از متیمازول (۶ ساعت) است. به دلیل سمیت کبدی پروپیل تیواوراسیل، FDA موارد مصرف آن را به سه ماهه نخست بارداری، درمان طولانی تیروئیدی، و بیمارانی که واکنش جانبی اندکی با متیمازول دارند، محدود کرده است. در صورت استفاده از پروپیل تیواوراسیل، انجام منظم تست‌های عملکرد کبدی توصیه می‌شود.

انواع گوناگونی از رژیمهای دارویی ضد تیروئید وجود دارند. دوز اولیه کاربیمازول یا متیمازول معمولاً ۱۰-۲۰ mg هر ۸ تا ۱۲ ساعت است، ولی پس از رسیدن به حالت یوتیروئیدی می‌توان آنها را به‌صورت یکبار در روز تجویز کرد. دوز پروپیل تیواوراسیل ۲۰۰-۱۰۰ mg هر ۶ تا ۸ ساعت است، و این دوزهای منقسم معمولاً در تمام طول درمان ادامه پیدا می‌کنند. در مناطقی که میزان مصرف یُد کم است تجویز دوزهای کمتری از هر دارو کفایت می‌کند. با بهبود تیروتوکسیکوز می‌توان به تدریج دوز اولیه داروهای ضد تیروئید را کاهش داد (رژیم تیتراسیون). روش دیگر این است که برای اجتناب از بروز هیپوتیروئیدی ناشی از دارو، دوز زیادی از داروهای ضد تیروئید همراه با لووتیروکسین تکمیلی تجویز شود (رژیم بلوک جایگزینی). رژیم تیتراسیون ترجیح داده می‌شود، چون دوز داروهای ضد تیروئید را کاهش داده و شاخصی از نحوه پاسخ به درمان را فراهم می‌سازد.

۴ تا ۶ هفته پس از شروع درمان، باید تستهای عملکرد تیروئید و تظاهرات بالینی بیماری را مجدداً بررسی کرد و دوز داروها را براساس سطح  $T_4$  غیر متصل

آن متوقف شود، و یا اینکه مقدار بیشتری از  $^{131}\text{I}$  رادیواکتیو تجویز گردد.

تلاش برای محاسبه دوز مناسب  $^{131}\text{I}$  رادیواکتیو، به نحوی که حالت یوتیروئیدی ایجاد کرده و در عین حال میزان عود بیماری یا پیشرفت آن به سمت هیپوتیروئیدی را کاهش دهد، بی نتیجه بوده است. بعضی از بیماران به شکل اجتناب ناپذیری متعاقب یک دوز واحد  $^{131}\text{I}$  رادیواکتیو دچار عود بیماری می شوند، چون اثرات بیولوژیک اشعه در افراد مختلف یکسان نیست؛ حتی با استفاده دقیق از دوزیمتری نیز نمی توان در همه بیماران از بروز هیپوتیروئیدی پیش گیری کرد. یک روش عملی، تجویز یک دوز ثابت بر اساس خصوصیات بالینی بیمار است، از جمله شدت تیروتوکسیکوز، اندازه گواتر (که با افزایش آنها میزان دوز مورد نیاز افزایش می یابد)، و میزان جذب  $^{131}\text{I}$  رادیواکتیو (که با افزایش آن مقدار دوز مورد نیاز کاهش می یابد). مقدار  $^{131}\text{I}$  تجویز شده عموماً بین  $370\text{ MBq}$  ( $10\text{ mCi}$ ) تا  $555\text{ MBq}$  ( $15\text{ mCi}$ ) متغیر است. بسیاری از صاحب نظران ترجیح می دهند که بافت تیروئید را به طور کامل تخریب کنند (که البته در این صورت حالت یوتیروئیدی حاصل نمی شود) و سپس از درمان جایگزینی لووتیروکسین که کنترل آن ساده تر است استفاده نمایند. علت این امر این است که اکثر بیمارانی که با  $^{131}\text{I}$  رادیواکتیو درمان می شوند در نهایت طی مدت ۵ تا ۱۰ سال دچار هیپوتیروئیدی می شوند و اغلب تشخیص هیپوتیروئیدی آنها با قدری تأخیر صورت می گیرد.

رعایت بعضی از نکات ایمنی مشخص در چند روز اول پس از درمان با  $^{131}\text{I}$  رادیواکتیو ضروری است، ولی نکات ایمنی جزئی تری در این رابطه وجود دارند که برحسب روشهای درمانی مختلف محلی با هم فرق می کنند. در کل، بیماران باید از تماس نزدیک و طولانی مدت با کودکان و زنان باردار به مدت ۵-۷ روز خودداری کنند، چون احتمال سرایت بقایای ایزوتوپها و تماس با اشعه زیادی که از غده تیروئید خارج می شود وجود دارد. در موارد نادری، ممکن است یک تا دو هفته پس از درمان درد خفیفی وجود داشته باشد که ناشی از تیروئیدیت اشعه ای است. هیپرتیروئیدی ممکن است ۲ تا ۳ ماه قبل از اینکه  $^{131}\text{I}$  رادیواکتیو تجویز شده اثر کامل خود را اعمال نماید

که در صورت بروز این نشانه ها باید درمان را قطع کنند تا با انجام آزمایش شمارش کامل سلول های خونی، عدم وجود آگرانولوسیتوز اثبات شود. درمان آگرانولوسیتوز در فصل ۱۳۰ شرح داده شده است. انجام آزمایشات شمارش سلول های خون به صورت آینده نگر و به منظور پیش بینی این عارضه بی فایده است، چون شروع آگرانولوسیتوز ناگهانی بوده و ایدیوسنکراتیک است.

پروپرانولول ( $40-20\text{ mg}$  هر ۶ ساعت) و یا مسدودکننده های اختصاصی  $\beta_1$  با اثر طولانی تر نظیر آتنولول، به کنترل نشانه های آدرنرژیک کمک می کنند، به ویژه در مراحل اولیه بیماری و قبل از اینکه داروهای ضد تیروئیدی اثر خود را نشان دهند. بتابلاکرها همچنین در بیماران مبتلا به فلج دوره ای تیروتوکسیک تا زمان اصلاح شدن تیروتوکسیکوز مفید هستند. پس از مشاوره با کاردیولوژیست، باید استفاده از وارفارین را در تمامی بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی مدنظر قرار داد؛ چرا که پس از کنترل هیپرتیروئیدی وضعیت این بیماران به ریتیم سینوسی باز می گردد. زمانی که بیمار دچار تیروتوکسیکوز باشد دوز وارفارین مورد نیاز کاهش می یابد. در صورتی که بیمار از دیگوکسین استفاده می کند، اغلب باید دوز آن را در حالت تیروتوکسیک افزایش داد.

$^{131}\text{I}$  رادیواکتیو موجب تخریب پیش رونده سلول های تیروئیدی شده و می توان از آن به عنوان درمان اولیه و یا برای موارد عود پس از کاربرد داروهای ضد تیروئید استفاده کرد. خطر بروز بحران تیروتوکسیک (به قسمتهای بعدی نگاه کنید) پس از درمان با  $^{131}\text{I}$  رادیواکتیو به میزان کمی وجود دارد. با تجویز داروهای ضد تیروئیدی حداقل به مدت یک ماه قبل از شروع  $^{131}\text{I}$  رادیواکتیو، می توان خطر این عارضه را به حداقل رساند. این درمان ابتدایی با داروهای ضد تیروئید را باید برای تمام بیماران مسن، و یا در افراد مبتلا به ناراحتی های قلبی انجام داد. به این ترتیب قبل از تجویز  $^{131}\text{I}$  رادیواکتیو، ذخایر هورمون تیروئید تخلیه می شوند. مصرف کاربیمازول یا متیمازول باید لاقلاً ۵-۳ روز قبل از تجویز  $^{131}\text{I}$  رادیواکتیو، متوقف شود تا جذب  $^{131}\text{I}$  رادیواکتیو به حد مطلوب برسد. تأثیر پروپیل تیواوراسیل در محافظت در برابر پرتوهای  $^{131}\text{I}$  رادیواکتیو، طولانی تر است و باید چند هفته قبل از تجویز  $^{131}\text{I}$  رادیواکتیو، مصرف

سپس یدید پتاسیم (سه قطره SSKI خوراکی سه بار در روز) انجام می‌شود. در صورتی که عمل جراحی توسط جراحان مجرب انجام شود، بروز عوارض عمده جراحی غیرمعمول خواهد بود. این عوارض عبارت‌اند از خونریزی، ادم حنجره، هیپوپاراتیروئیدی، و آسیب عصب راجعه حنجره‌ای. میزان عود در شرایط مناسب کمتر از ۲٪ است، ولی میزان بروز هیپوتیروئیدی پس از جراحی تنها کمی کمتر از میزان آن پس از درمان باید رادیواکتیو است.

برای کنترل بیماری گریوز در زمان حاملگی باید از رژیم تیتراسیون داروهای ضدتیروئیدی استفاده کرد، چون دوزهای بلوک‌کننده این داروها سبب بروز هیپوتیروئیدی و گواتر در جنین می‌شوند. در صورت امکان در اوایل حاملگی از پروپیل تیواوراسیل استفاده می‌شود، زیرا کاربی‌مازول و متی‌مازول با موارد نادری از آپلازی جلدی<sup>۱</sup> و نقائص دیگری نظیر آترزی کوآن در جنین همراه هستند. همان‌طور که پیش از این نیز گفته شد به دلیل موارد نادر سمیت کبدی، مصرف پروپیل تیواوراسیل باید محدود به سه ماهه نخست بارداری بوده و پس از آن برای درمان مادر باید از متی‌مازول (یا کاربی‌مازول) استفاده کرد؛ نسبت مصرف متی‌مازول به پروپیل تیواوراسیل، ۱ mg به ۱۵-۲۰ mg است. در تمام دوران بارداری باید از حداقل دوز موثر داروی ضدتیروئیدی استفاده کرد به نحوی که سطح T4 سرم مادر در بالاترین سطحی که برای افراد غیر باردار طبیعی محسوب می‌شود، حفظ شود. در غالب موارد می‌توان درمان را در سه ماهه آخر متوقف کرد، چون آنتی‌بادی‌های TSI در زمان بارداری تمایل به کاهش نشان می‌دهند. با اینحال، انتقال این آنتی‌بادیها از طریق جفت بندرت باعث تیروتوکسیکوز جنینی یا تیروتوکسیکوز نوزادی می‌شود. نقصان رشد داخل رحمی جنین، افزایش ضربان قلب جنین به بیشتر از ۱۶۰ ضربان در دقیقه، و وجود سطح بالایی از آنتی‌بادی TSI در خون مادر در سه ماهه آخر، همگی احتمال وجود این عارضه را مطرح می‌کنند. می‌توان از داروهای ضدتیروئیدی که مادر مصرف می‌کند برای درمان جنین نیز استفاده کرد؛ ممکن است مصرف این داروها ۱ تا ۳ ماه پس از زایمان تا زمانی که آنتی‌بادیهای مادری از جریان

همچنان وجود داشته باشد. به همین دلیل می‌توان از داروهای مسدودکننده بتا‌آدرنرژیک یا داروهای ضدتیروئیدی برای کنترل نشانه‌های هیپرتیروئیدی در این مدت استفاده کرد. در صورت باقی ماندن هیپرتیروئیدی می‌توان دوز دوم ید رادیواکتیو را نیز تجویز کرد، که اینکار معمولاً ۶ ماه پس از دوز اول انجام می‌شود. خطر بروز هیپوتیروئیدی پس از تجویز ید رادیواکتیو، به دوز آن بستگی دارد، ولی میزان این خطر در سال اول پس از درمان حداقل ۱۰ تا ۲۰٪ است و پس از آن نیز هر سال ۵٪ به این خطر افزوده می‌شود. قبل از شروع درمان باید بیماران را از این خطر آگاه کرد. پس از درمان نیز باید بیماران را در طی سال اول بدقت تحت نظر داشت و سپس هر ساله با انجام تستهای عملکرد تیروئید آنها را ارزیابی نمود.

حاملگی و شیردهی کنتراندیکاسیونهای مطلق درمان با ید رادیواکتیو هستند، ولی ۶ ماه پس از درمان، بیماران مؤنث می‌توانند با اطمینان باردار شوند. در صورت وجود افتالموپاتی شدید باید احتیاط کرد؛ بعضی از مولفین تجویز پردنیزون به صورت ۴۰ mg روزانه را طی درمان با ید رادیواکتیو توصیه می‌کنند که پس از ۱۲-۶ هفته قطع می‌شود. این کار برای جلوگیری از تشدید افتالموپاتی صورت می‌گیرد. خطر کلی بروز کانسر پس از درمان با ید رادیواکتیو در بالغین افزایش نمی‌یابد؛ ولی بسیاری از پزشکان از تجویز ید رادیواکتیو به اطفال و نوجوانان خودداری می‌کنند، چون از نظر تئوری خطر بروز بدخیمی در گروههای سنی مذکور افزایش می‌یابد. مع هذا، شواهد جدید حاکی از آنند که می‌توان ید رادیواکتیو را با اطمینان به کودکان بزرگتر تجویز کرد.

تیروئیدکُتومی ساب‌توتال یا تقریباً کامل<sup>۱</sup> یکی از روشهای درمان بیمارانی است که پس از تجویز داروهای ضدتیروئیدی دچار عود می‌شوند و این روش را به تجویز ید رادیواکتیو ترجیح می‌دهند. بعضی از پزشکان با تجربه انجام جراحی را در بیماران جوان توصیه می‌کنند، به‌ویژه هنگامی که گواتر آنها بسیار بزرگ باشد. قبل از انجام جراحی و برای جلوگیری از بروز بحران تیروتوکسیک و نیز کاهش میزان عروق غده تیروئید، باید تیروتوکسیکوز را بدقت کنترل نمود. اینکار با تجویز داروهای ضدتیروئید و



به صورت خوراکی تجویز کرد. یک روش دیگر، استفاده از یدید سدیم ۰/۲۵g هر ۶ ساعت وریدی است، ولی این دارو عموماً در دسترس نیست. پروپرانولول نیز برای کاهش تاکی کاردی و سایر تظاهرات آدرنرژیک ضروری است (۸۰-۶۰ mg خوراکی هر ۴ ساعت؛ یا ۲ mg وریدی هر ۴ ساعت). اگرچه می‌توان از سایر داروهای مسدودکننده بتا آدرنرژیک نیز استفاده کرد، ولی نشان داده شده است که دوزهای بالای پروپرانولول، تبدیل  $T_4 \rightarrow T_3$  را کاهش می‌دهند؛ همچنین دوز این دارو را به سادگی می‌توان تنظیم کرد. توجه به اثرات اینوتروپیک منفی پروپرانولول که به صورت حاد بروز می‌کند اهمیت دارد، ولی کنترل ضربان قلب نیز در این حالت مهم است چون بعضی از بیماران دچار نوعی نارسایی قلبی با برون‌ده زیاد می‌شوند. می‌توان برای کاهش ضربان قلب از اسمولول کوتاه اثر وریدی استفاده کرد و بیمار را برای یافتن نشانه‌های نارسایی قلبی تحت نظر قرار داد. سایر اقدامات درمانی لازم عبارت‌اند از تجویز گلوکوکورتیکوئیدها (مثل دوز یک جای ۳۰۰ mg هیدروکورتیزون به صورت وریدی و سپس دوزهای ۱۰۰ mg هر ۸ ساعت). تجویز آنتی‌بیوتیک‌ها در صورت وجود عفونت، خنک کردن بیمار، تجویز اکسیژن، و تجویز مایعات وریدی.

افتالموپاتی در صورتی که خفیف یا متوسط باشد احتیاج به هیچگونه اقدام درمانی فعالی ندارد، چون معمولاً به صورت خودبخودی برطرف می‌شود. اقدامات عمومی لازم در این رابطه عبارت‌اند از کنترل دقیق میزان هورمون‌های تیروئیدی، قطع مصرف سیگار، و آگاهی دادن راجع به سیر طبیعی افتالموپاتی. ناراحتی چشمی را می‌توان با استفاده از اشک مصنوعی (مثل محلول ۱٪ متیل سلولوز)، پمادهای چشمی، و همچنین عینکهای دودی که کناره‌های آنها پوشیده باشد برطرف کرد. برای از بین بردن ادم اطراف چشم باید هنگام خواب، سر را اندکی بالاتر از بدن قرار داد و یا از یک دیورتیک استفاده کرد. برای جلوگیری از بازماندن پلک و تماس قرنیه با هوا در طی خواب می‌توان پلکها را با نوارچسپ بست. درجات خفیف دیپلوی را می‌توان با استفاده از منشورهای متصل‌شونده به عینک برطرف کرد. افتالموپاتی شدید همراه با درگیری

خون نوزاد حذف شوند لازم باشد. در دورهٔ پس از زایمان خطر زیادی از نظر عود بیماری گریوز وجود دارد. اگر داروهای ضد تیروئیدی با دوز کم مصرف شوند شیردهی خطری ندارد. بیماری گریوز در اطفال معمولاً با متی‌مازول یا کاربی‌مازول درمان می‌شود (از مصرف پروپیل تیواوراسیل خودداری شود). این داروها غالباً به مدت طولانی و به صورت رژیم تیتراسیون تجویز می‌شوند. در موارد شدید بیماری ممکن است جراحی یا درمان با  $^{131}\text{I}$  رادیواکتیو اندیکاسیون داشته باشد.

بحران تیروتوکسیک یا طوفان تیروئیدی بندرت رخ می‌دهد و به صورت تشدید تهدیدکنندهٔ حیات در هیپرتیروئیدی ظاهر می‌کند؛ این عارضه با تب، دلیريوم، تشنج، کما، استفراغ، اسهال و زردی همراه است. میزان مرگ و میر آن بعلت نارسایی قلبی، آریتمی، یا هیپرترمی، حتی در صورت درمان، حدوداً ۳۰٪ است. بحران تیروتوکسیک معمولاً به وسیله ناخوشیهای حاد (مثل سکنه مغزی، عفونت، تروما، کتواسیدوز دیابتی)، جراحی (به ویژه جراحی تیروئید)، و یا درمان با  $^{131}\text{I}$  رادیواکتیو در یک بیمار مبتلا به هیپرتیروئیدی درمان نشده و یا ناقص درمان شده تسریع می‌شود. کنترل و درمان این حالت احتیاج به مراقبت دقیق و درمانهای حمایتی، تشخیص و درمان عامل آشکارساز بیماری، و استفاده از روشهای کاهش سنتز هورمون تیروئیدی دارد. پروپیل تیواوراسیل با دوز زیاد (۵۰۰-۱۰۰۰ mg دوز بارگیری و ۲۵۰ mg هر ۴ ساعت) به صورت خوراکی یا از راه لوله نازوگاستریک یا از طریق رکتوم تجویز می‌شود. بعلت مهار تبدیل  $T_4 \rightarrow T_3$ ، پروپیل تیواوراسیل داروی انتخابی است. در صورتی که پروپیل تیواوراسیل در دسترس نباشد، می‌توان از متی‌مازول استفاده کرد؛ دوز متی‌مازول حداکثر ۳۰ mg هر ۱۲ ساعت است. یک ساعت پس از تجویز اولین دوز پروپیل تیواوراسیل،  $^{131}\text{I}$  باید به بیمار تجویز می‌شود تا سنتز هورمون تیروئید را از طریق اثر ولف‌چایکوف بلوک نماید (این تأخیر به داروی آنتی‌تیروئید اجازه می‌دهد تا از به هم پیوستن ید اضافی و تشکیل هورمون جدید جلوگیری به عمل آورد). در صورت موجود بودن محلول اشباع‌شدهٔ یدید پتاسیم (۵ قطره SSKI هر ۶ ساعت) یا ایپودیت<sup>۱</sup> یا ایپانوتیک اسید<sup>۲</sup> (۵۰۰ mg هر ۱۲ ساعت) را می‌توان

که ناشی از آزاد شدن هورمون‌های تیروئیدی از قبل ساخته شده و کاتابلیسم Tg است (به قسمت «تیروئیدیت تحت حاد» در زیر نگاه کنید). در این حالت هیپرتیروئیدی واقعی وجود ندارد؛ این مسأله را می‌توان با کم بودن جذب ید رادیواکتیو نشان داد. سطح Tg در گردش خون معمولاً افزایش می‌یابد. سایر علل تیروتوکسیکوز که با کاهش یا فقدان جذب ید رادیواکتیو توسط تیروئید همراه هستند عبارت‌اند از تیروتوکسیکوز ساختگی؛ مصرف مفرط ید، و بندرت، بافت نابجای تیروئیدی، به‌ویژه تراتوم‌های تخمدان (استروماواری<sup>۱</sup>)، و کارسینوم فولیکولی متاستاتیک دارای عملکرد. به‌وسیله مطالعات رادیونوکلئید از تمام بدن، می‌توان بافت‌های نابجای تیروئیدی را مشخص کرد؛ همچنین می‌توان تیروتوکسیکوز ساختگی را با توجه به ویژگی‌های بالینی و پایین بودن سطح Tg از تیروئیدیت تخریبی افتراق داد. درمان با آمیودارون سبب بروز تیروتوکسیکوز در حدود ۱۰٪ از بیماران می‌شود. این حالت به‌ویژه در مناطقی که میزان مصرف ید کم است رخ می‌دهد (به ادامه بحث توجه کنید).

آدنوم هیپوفیزی ترشح‌کننده TSH، یکی از علل نادر تیروتوکسیکوز است. این حالت را می‌توان با مشاهده سطح TSH که به شکل نامتناسبی طبیعی یا افزایش یافته است، در یک بیمار مبتلا به هیپرتیروئیدی، گواتر منتشر، و افزایش سطح T<sub>4</sub> و T<sub>3</sub> تشخیص داد (فصل ۴۰۳). افزایش سطح زیرواحد  $\alpha$  TSH که بوسیله آدنوم‌های ترشح‌کننده TSH آزاد می‌شود، این تشخیص را تأیید می‌کند. مشاهده تومور هیپوفیز در CT یا MRI نیز این تشخیص را تأیید می‌کند. ترکیبی از روش‌های درمانی جراحی از طریق اسفنوئید (ترانس‌اسفنوئید)، رادیوتراپی زین‌ترکی، و تجویز اکتروئید، ممکن است برای طبیعی‌شدن سطح TSH ضروری باشد؛ چون بسیاری از این تومورها بزرگ بوده و هنگام تشخیص دچار تهاجم موضعی شده‌اند. برای کنترل تیروتوکسیکوز می‌توان از ید رادیواکتیو یا داروهای ضدتیروئیدی استفاده کرد.

تیروتوکسیکوز ناشی از گواتر مولتی‌ندولر سمی و ندول‌های منفرد بیش‌فعال در زیر تشریح شده‌اند.

عصب اپتیک یا کموز که سبب تخریب قرنیه می‌شود، یک اورژانس طبی است که احتیاج به همکاری یک افتالمولوژیست دارد. درمان پالسی با متیل‌پردنیزولون وریدی (برای مثال، ۵۰۰ mg متیل‌پردنیزولون هفتگی به مدت ۶ هفته و سپس ۲۵۰ mg در هفته به مدت ۶ هفته دیگر) نسبت به گلوکوکورتیکوئیدهای خوراکی که در مواردی از بیماری که میزان فعالیت متوسطی دارند، استفاده می‌شوند، ارجح است. در صورت غیرمؤثر بودن گلوکوکورتیکوئیدها، با خارج کردن استخوان‌های چشم از هر کدام از جدارهای اربیت، بافت چربی و عضلات متورم خارج چشمی جابجا شده و فشار داخل کره چشم کاهش می‌یابد. غالباً به این منظور از روش ترانس‌آنترال استفاده می‌شود، چون احتیاج به انسیزین خارجی ندارد. پس از این جراحی، پروپتوز به‌طور متوسط ۵mm به عقب برمی‌گردد، ولی دیپلوی ممکن است باقی‌مانده یا حتی بدتر شود. پس از تثبیت وضعیت بیماری چشمی، ممکن است جراحی برای برطرف کردن دیپلوی و اصلاح ظاهر چشمها لازم باشد. رادیوتراپی اربیت با اشعه خارجی روش دیگری است که سالیان متمادی بکار گرفته شده است، ولی شواهد قطعی عینی که نشان‌دهنده فایده این درمان باشد هنوز وجود ندارند و این روش بیشتر برای بیمارانی که به درمان گلوکوکورتیکوئید پاسخ نمی‌دهند و یا کاندید درمان با گلوکوکورتیکوئید نیستند به کار می‌رود. استفاده از دیگر داروهای سرکوب‌کننده ایمنی نظیر ریتوکسیماب نیز فوایدی داشته است اما نقش آنها هنوز به درستی مشخص نشده است.

درمپاتی تیروئیدی معمولاً احتیاجی به درمان ندارد، ولی ممکن است مشکلات زیبایی ایجاد کرده و یا سبب تنگ‌شدن کف‌ها گردد. خارج کردن بافت‌ها به‌وسیله جراحی توصیه نمی‌شود. در صورت لزوم، درمان شامل استفاده از پمادهای گلوکوکورتیکوئیدی موضعی با قدرت زیاد و به‌صورت پانسمان بسته می‌باشد. اکتروئید ممکن است در بعضی موارد مفید باشد.

### سایر علل تیروتوکسیکوز

تیروئیدیت تخریبی (تیروئیدیت تحت حاد یا خاموش) نوعاً به‌صورت یک مرحله تیروتوکسیک کوتاه‌مدت تظاهر می‌کند

## حاد

عفونت باکتریال: به ویژه استافیلوکوک، استرپتوکوک، و انتروباکتر  
 عفونت قارچی: آسپرژیلوس، کاندیدا، کوکسیدیوباسیدها  
 (coccidioides) هیستوپلاسما، و پنهوموسیستیس  
 تیروئیدیت اشعه‌ای پس از درمان با  $^{131}\text{I}$   
 آمیودارون (همچنین ممکن است تحت حاد یا مزمن باشد)

## تحت حاد

تیروئیدیت ویروسی (یا گرانولوماتوز)  
 تیروئیدیت خاموش (از جمله تیروئیدیت پس از حاملگی)  
 عفونت میکوباکتریایی  
 ناشی از دارو (انترفرون، آمیودارون)

## مزمن

خودایمنی: تیروئیدیت کانونی، تیروئیدیت هاشیموتو، تیروئیدیت  
 آتروفیک  
 تیروئیدیت ریدل  
 تیروئیدیت انگلی: اکینوکوکوز، استروئید بلوئیداز، سیستمی سرکوز  
 تروماتیک: متعاقب لمس تیروئید

سپتی سمی، آبسه خلف فارنکس، مدیاستینیت، و ترومبوز  
 ورید جوگولر ممکن است تیروئیدیت حاد را دچار مشکل  
 کنند، ولی در صورت شروع سریع درمان آنتی‌بیوتیکی  
 غیرشایع هستند.

## تیروئیدیت تحت حاد

اسامی دیگر این بیماری عبارت‌اند از تیروئیدیت دوکرون<sup>۱</sup>،  
 تیروئیدیت گرانولوماتو، یا تیروئیدیت ویروسی. بسیاری از  
 ویروس‌ها در بروز این بیماری نقش دارند، از جمله ویروس  
 اوریون، کوکساکسی، انفلوانزا، آدنوویروس‌ها، واکوویروس‌ها؛  
 ولی تلاش برای یافتن ویروس در یک بیمار اغلب با موفقیت  
 همراه نیست و بر نحوه کنترل و درمان بیماری نیز تأثیری  
 ندارد. تیروئیدیت تحت حاد غالباً تشخیص داده نمی‌شود،  
 چون نشانه‌های آن شبیه نشانه‌های فارنژیت هستند. حداکثر  
 بروز این بیماری، در ۳۰ تا ۵۰ سالگی است و زنان سه برابر  
 بیشتر از مردان مبتلا می‌شوند.

یکی از انواع مفید طبقه‌بندی بالینی تیروئیدیت، طبقه‌بندی  
 آن براساس نحوه شروع و مدت بیماری است (جدول  
 ۹-۴۰۵).

## تیروئیدیت حاد

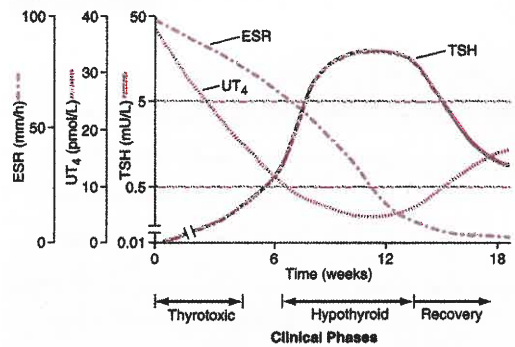
تیروئیدیت حاد بندرت رخ داده و ناشی از عفونت چرکی  
 تیروئید می‌باشد. شایع‌ترین علت آن در اطفال و بالغین جوان،  
 وجود سینوس پیریفورم است که باقیماندهٔ بن‌بست حلقی  
 چهارم بوده و حلق دهانی را به غده تیروئید ارتباط می‌دهد.  
 این سینوسها عمدتاً در سمت چپ دیده می‌شوند. وجود یک  
 گواتر طول‌کشیده و دژنراسانس در یک بدخیمی تیروئید،  
 عوامل خطر ساز این بیماری در افراد مسن محسوب  
 می‌شوند. بیماران مبتلا با درد تیروئید تظاهر می‌کنند که  
 اغلب به گلو یا گوشها تیر می‌کشد، و همچنین یک گواتر  
 کوچک و دردناک وجود دارد که ممکن است غیرقرینه باشد.  
 تب، دیسفاژی، و اریتم روی غده تیروئید شایع هستند.  
 همچنین علائم سیستمیک یک ناخوشی تبار و  
 لنفادنوپاتی دیده می‌شود.

تشخیصهای افتراقی درد تیروئید عبارت‌اند از  
 تیروئیدیت تحت حاد، یا بندرت تیروئیدیت مزمن، خونریزی  
 به‌داخل کیست تیروئید، بدخیمی (از جمله لنفوم)، و بندرت،  
 تیروئیدیت ناشی از آمیودارون یا آمیلوئیدوز. با اینحال، تظاهر  
 ناگهانی و ویژگیهای بالینی تیروئیدیت حاد بندرت سبب  
 اشتباه تشخیصی می‌شوند. سرعت رسوب اریتروسیتها  
 (ESR) و شمارش سلول‌های سفیدخون معمولاً افزایش  
 می‌یابند، ولی تستهای عملکرد تیروئید طبیعی هستند.  
 بیوپسی FNA ارتشاح لکوسیتهای چندهسته‌ای را نشان  
 می‌دهد. با کشت این نمونه می‌توان ارگانیسیم مسئول بیماری  
 را شناسایی کرد. باید توجه کرد که در افراد مبتلا به اختلال  
 ایمنی، ممکن است تیروئیدیت میکوباکتریایی، قارچی، یا  
 پنوموسیستیس رخ دهد. درمان آنتی‌بیوتیکی، ابتدا با توجه به  
 رنگ‌آمیزی گرم نمونه بیوپسی FNA شروع شده و سپس  
 براساس پاسخ کشت این نمونه ادامه می‌یابد. جراحی ممکن  
 است برای تخلیه آبسه‌ای که در اسکن CT یا سونوگرافی  
 مشخص شده است لازم باشد. بروز انسداد تراشه،

میزان هورمون‌های تیروئیدی و TSH به حد طبیعی برمی‌گردد.

**تظاهرات بالینی** بیمار معمولاً با یک تیروئید بزرگ و دردناک مراجعه می‌کند، و گاهی تب نیز دیده می‌شود. بسته به مرحله بیماری، ممکن است خصوصیات تیروتوکسیکوز یا هیپوتیروئیدی وجود داشته باشد. چند هفته قبل از بروز علائم و نشانه‌های مربوط به تیروئید، ممکن است بی‌حالی و نشانه‌های عفونت دستگاه تنفس فوقانی وجود داشته باشد. در سایر بیماران، بیماری به صورت حاد، شدید، و بدون خصوصیات آشکار مقدماتی شروع می‌شود. بیماران نوعاً از گلودرد شکایت دارند، و در معاینه یک گواتر کوچک وجود دارد که فوق‌العاده حساس و دردناک است. درد غالباً به فک یا گوشها انتشار می‌یابد. این بیماری معمولاً بطرف بهبود کامل پیش می‌رود، ولی ممکن است در ۱۵ درصد از موارد هیپوتیروئیدی مداوم به‌ویژه در بیمارانی که به‌طور همزمان دچار بیماری خود ایمنی تیروئید نیز هستند مشاهده شود. در درصد کمی از بیماران در یک دوره طولانی‌مدت چند ماهه ممکن است بیماری یک یا چند بار عود کند.

**ارزیابی آزمایشگاهی** همان‌گونه که در شکل ۱۰-۴۰۵ نشان داده شده است، تست‌های عملکرد تیروئید به‌طور مشخص در طی حدود ۶ ماه، سه مرحله مجزا را طی می‌کنند: (۱) فاز تیروتوکسیک، (۲) فاز هیپوتیروئید، و (۳) فاز بهبودی. در فاز تیروتوکسیک سطح  $T_4$  و  $T_3$  افزایش می‌یابد، که ناشی از تخلیه آنها از سلول‌های تخریب شده تیروئید می‌باشد، و نیز TSH مهار می‌شود. نسبت  $T_4/T_3$  در این بیماری از بیماری گریوز یا خودکاری تیروئید که غالباً  $T_3$  به شکل نامتناسبی افزایش می‌یابد بیشتر است. تشخیص با مشاهده بالا بودن ESR و کاهش جذب  $^{99m}Tc$  pretechnetate (۰/۰۵ یا  $^{99m}Tc$  pretechnetate ثابت می‌شود (در مقایسه با غلظت پرتکتانت در غدد بزاقی). شمارش سلول‌های سفیدخون ممکن است افزایش یافته و آنتی‌بادیهای تیروئیدی منفی باشند. در صورتی که شکی در تشخیص وجود داشته باشد، می‌توان از بیوپسی FNA سود برد؛ این کار به‌ویژه به افتراق درگیری یک طرفه این بیماری از خونریزی به‌داخل یک کیست یا نئوپلاسم کمک می‌کند.



**شکل ۱۰-۴۰۵** سیر بالینی تیروئیدیت تحت حاد. تشریح

هورمون تیروئید در ابتدای سیر بیماری با مرحله تیروتوکسیک و مهار TSH همراه است. سپس یک مرحله هیپوتیروئیدی بوجود می‌آید که در آن میزان  $T_4$  کم بوده و سطح TSH در ابتدا کم است و به تدریج افزایش می‌یابد. در طی مرحله بهبودی، افزایش سطح TSH همراه با برطرف شدن آسیبهای فولیکول‌های تیروئید، منجر به طبیعی شدن عملکرد تیروئید می‌گردد که غالباً چند ماه پس از شروع بیماری رخ می‌دهد. ESR سرعت رسوب گلول‌های قرمز؛  $UT_4$ ،  $T_4$  غیر متصل یا آزاد.

**پاتوفیزیولوژی** در غده تیروئید یک ارتشاح التهابی مشخص تکهای در نقاط مختلف دیده می‌شود که با تخریب فولیکول‌های تیروئید و سلول‌های ژانت چندهسته‌ای در داخل بعضی از فولیکول‌ها همراه است. تغییرات فولیکولی به سمت تشکیل گرانولوماها پیش رفته و در نهایت منجر به فیبروز می‌شوند. ولی سرانجام غده تیروئید به حالت طبیعی برمی‌گردد که البته این مسأله معمولاً چند ماه پس از شروع بیماری رخ می‌دهد. طی مراحل ابتدایی تخریب فولیکولی، هورمون‌های تیروئید و  $Tg$  آزاد می‌شوند؛ در نتیجه میزان  $T_4$  و  $T_3$  گردش خون افزایش یافته و TSH مهار می‌شود (**شکل ۱۰-۴۰۵**). در این فاز تخریبی، جذب ید رادیواکتیو پایین بوده و یا غیرقابل اندازه‌گیری است. پس از چند هفته، ذخایر هورمونی غده تیروئید تخلیه شده و عموماً فاز هیپوتیروئیدی اتفاق می‌افتد، که با کاهش  $T_4$  غیرمتصل (و گاهی  $T_3$ ) و افزایش متوسط سطح TSH همراه است. میزان جذب ید رادیواکتیو به حد طبیعی برگشته و یا حتی بعلت افزایش TSH، افزایش می‌یابد. در نهایت، با فروکش کردن بیماری،

می‌شود. این اختلال با حضور آنتی‌بادیهای TPO قبل از زایمان همراه است و در زنان مبتلا به دیابت شیرین نوع I سه برابر شایعتر است. مشابه تیروئیدیت تحت حاد، جذب  $^{99m}\text{Tc}$  prethentate ید رادیواکتیو در ابتدا مهار شده است. علاوه بر بدون درد بودن گواتر، وجه افتراقی دیگر تیروئیدیت خاموش از تیروئیدیت تحت حاد، طبیعی بودن ESR و وجود آنتی‌بادیهای TPO است. درمان با گلوکوکورتیکوئیدها برای تیروئیدیت خاموش توصیه نمی‌شود. نشانه‌های شدید تیروتوکسیک را می‌توان با یک دوره کوتاه پروپرانولول، ۲۰ تا ۴۰ میلی‌گرم سه یا چهار بار در روز کنترل کرد. درمان جایگزینی تیروکسین ممکن است برای مرحله هیپوتیروئیدی ضروری باشد، ولی باید پس از ۶ تا ۹ ماه آن را قطع کرد چون بهبودی در این بیماری یک قانون است. پی‌گیری سالیانه بیمار پس از بهبودی لازم است، چون درصدی از این بیماران دچار هیپوتیروئیدی دائمی خواهند شد. ممکن است این وضعیت در بارداری‌های بعدی، عود نماید.

### تیروئیدیت ناشی از داروها

بیمارانی که از سیتوکین‌هایی نظیر IFN- $\alpha$  یا IL-2 استفاده می‌کنند ممکن است دچار تیروئیدیت بدون درد شوند. IFN- $\alpha$  که برای درمان هپاتیت مزمن B یا C و بدخیمی‌های پوستی و هماتولوژیک به کار می‌رود؛ در حدود ۵٪ از بیماران درمان شده با این دارو دچار اختلال عملکرد تیروئید می‌شوند. این اختلال با تیروئیدیت بدون درد، هیپوتیروئیدی، و بیماری گریوز همراه است، و شایعترین افراد مبتلا به آن، زنانی هستند که قبل از درمان دارای آنتی‌بادیهای TPO هستند. برای تشریح اثر آمیودارون، به قسمت «اثرات آمیودارون بر عملکرد تیروئید» که در ادامه می‌آید توجه کنید.

### تیروئیدیت مزمن

تیروئیدیت کانونی در اتوپسی ۲۰ تا ۴۰٪ از افراد یوتیروئید دیده می‌شود و با شواهد سرولوژیک خودایمنی، مخصوصاً وجود آنتی‌بادیهای TPO همراه است. شایعترین علت بالینی آشکار تیروئیدیت مزمن، تیروئیدیت هاشیموتو است که یک

## درمان تیروئیدیت تحت حاد

دوزهای نسبتاً زیاد آسپیرین (مثلاً ۶۰۰ mg هر ۴ تا ۶ ساعت) یا داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی برای کنترل نشانه‌های بیماری در اکثر موارد کفایت می‌کند. اگر این درمان ناکافی بوده و یا بیمار نشانه‌های موضعی یا سیستمیک شدیدی داشته باشد، باید از گلوکوکورتیکوئیدها استفاده کرد. دوز معمولی شروع این داروها، ۴۰ تا ۶۰ میلی‌گرم پردنیزون است که بستگی به شدت بیماری دارد. دوز پردنیزون به تدریج و طی ۶ تا ۸ هفته، و با توجه به برطرف شدن نشانه‌ها و بهبود ESR، کاهش داده می‌شود. در صورتی که پس از قطع گلوکوکورتیکوئیدها بیماری عود نماید، می‌بایست مجدداً درمان را شروع کرد و اینبار آهسته‌تر آن را قطع نمود. در این بیماران بهتر است که قبل از قطع درمان، صبر کنیم تا میزان جذب ید رادیواکتیو طبیعی شود. عملکرد تیروئید باید هر ۲ تا ۴ هفته با اندازه‌گیری TSH و  $T_4$  غیرمتصل بررسی شود. نشانه‌های تیروتوکسیکوز به صورت خودبخودی برطرف می‌شوند، ولی ممکن است با استفاده از داروهای مسدودکننده بتا‌آدرنرژیک کاملاً از بین بروند. داروهای ضدتیروئیدی نقشی در درمان مرحله تیروتوکسیک ندارند. در صورتی که مرحله هیپوتیروئیدی طولانی شود، ممکن است جایگزینی لووتیروکسین ضرورت یابد، ولی دوز آن باید به اندازه کافی کم باشد ( $50-100 \mu\text{g}$  در روز) تا امکان بهبود بیماری بواسطه TSH فراهم شود.

### تیروئیدیت خاموش

تیروئیدیت بدون درد، یا تیروئیدیت خاموش<sup>۱</sup>، در بیمارانی رخ می‌دهد که مبتلا به بیماری زمینه‌ای خودایمنی تیروئید هستند. سیر بالینی این بیماری شبیه تیروئیدیت تحت حاد است. این حالت در قریب به ۵٪ از زنان، ۳ تا ۶ ماه متعاقب حاملگی به وقوع می‌پیوندد، و به همین دلیل به آن تیروئیدیت پس از حاملگی<sup>۲</sup> نیز اطلاق می‌شود. نوعاً، بیماران دوره کوتاهی از تیروتوکسیکوز را تجربه می‌کنند که ۲ تا ۴ هفته به طول می‌انجامد؛ سپس دچار هیپوتیروئیدی می‌شوند که ۴ تا ۱۲ هفته طول می‌کشد؛ و سرانجام بهبود می‌یابد. با اینحال غالباً فقط یک مرحله بیماری آشکار



محیطی  $T_4$  به  $T_3$  از طریق برداشت  $5\text{ }^{\circ}$  (حلقه بیرونی) در این حالت مختل شده و در نتیجه میزان  $T_3$  معکوس ( $rT_3$ ) افزایش می‌یابد. از آنجا که  $rT_3$  از طریق برداشتن  $5\text{ }^{\circ}$  متابولیزه می‌شود، کلیرانس آن نیز کاهش می‌یابد. بنابراین علت اصلی افزایش  $rT_3$  در واقع کاهش کلیرنس آن است نه افزایش تولید آن. همچنین،  $T_4$  متقابلاً به سولفات  $T_3$  متابولیزه می‌شود که از نظر هورمونی غیرفعال است. اعتقاد عمومی بر این است که کاهش میزان  $T_3$  بخاطر سازش با بیماری رخ می‌دهد، همچنانکه می‌توان این حالت را در افراد طبیعی با گرسنگی ایجاد کرد. می‌توان گفت که علت نهایی افت  $T_3$  در این حالت، محدود کردن کاتابولیسم بدن در حالت بیماری یا گرسنگی است.

در بیماران بسیار بدحال ممکن است میزان  $T_4$  و  $T_3$  کلی کاهش چشمگیری پیدا کند (سندرم  $T_4$  کاهش یافته). با کاهش خون‌رسانی به بافت، تولید دیدیناز نوع ۳ در عضلات و کبد منجر به افزایش سرعت تبدیل  $T_4$  به  $T_3$  می‌شود. این حالت پیش‌آگهی ضعیفی دارد. فاکتور کلیدی دیگری که نقش مهمی در سقوط میزان  $T_4$  دارد، تغییر میزان اتصال آن به TBG است. زمانی که میزان پروتئین‌های اتصالی سرم پایین باشد، روش‌های معمول اندازه‌گیری  $T_4$  غیرممتصل دچار خطا شده و مقدار آن را کمتر از حد واقعی نشان می‌دهند. نوسان سطح TSH نیز باعث ایجاد اشکال در تفسیر عملکرد تیروئید در بیماران بدحال می‌شود. میزان TSH ممکن است از کمتر از  $0.1$  (در بیماران شدیداً بدحال به ویژه کسانی که تحت درمان با دوپامین یا گلوکوکورتیکوئید هستند) تا بیشتر از  $20\text{ mU/L}$  در فاز بهبودی SES متغیر باشد؛ مکانیسم دقیق زمینه‌ساز کاهش TSH در  $10\%$  بیماران بدحال و افزایش TSH در  $5\%$  آنها هنوز روشن نشده است، هرچند که ممکن است با واسطه سیتوکین‌هایی نظیر IL-12 و IL-18 انجام شود.

هر گونه ناخوشی شدید می‌تواند تغییراتی در سطح هورمون‌های تیروئیدی ایجاد کند، ولی بعضی از اختلالات مشخص وجود دارند که الگوهای خاصی از ناهنجاری هورمون‌های تیروئیدی بوجود می‌آورند. بیماری حاد کبدی در ابتدا سبب افزایش سطح  $T_4$  و  $T_3$  کل (و نه آزاد) می‌شود، که به دلیل آزادشدن TBG رخ می‌دهد؛ در مراحل بعدی با

اختلال خودایمن بوده و غالباً به صورت یک گواتر سفت یا سخت با اندازه‌های متفاوت تظاهر می‌کند (به قسمتهای قبلی نگاه کنید). تیروئیدیت ریدل<sup>۱</sup> یک اختلال نادر است که نوعاً در زنان میانسال رخ می‌دهد. این بیماری با یک گواتر بی‌سروصدا و بدون درد تظاهر می‌کند که با نشانه‌های موضعی ناشی از فشار به مری، نای، وریدهای گردن، و یا اعصاب راجعه حنجره‌ای همراه است. فیبروز متراکم، ساختمان طبیعی غده را بهم ریخته و ممکن است به خارج از کپسول غده تیروئید انتشار یابد. علیرغم این تغییرات هیستولوژیک وسیع، اختلال عملکرد تیروئیدی شایع نیست. گواتر در این بیماری، سخت، غیرحساس، و غالباً غیرقرینه و چسبیده و ثابت است؛ که شک به بدخیمی را برمی‌انگیزد. تشخیص نیازمند بیوپسی باز است، چون بیوپسی FNA معمولاً کافی نیست. درمان این بیماری جراحی است و با هدف برطرف‌شدن نشانه‌های ناشی از فشار انجام می‌شود. تاموکسیفن نیز ممکن است مفید باشد. یک همراهی بین تیروئیدیت ریدل و بیماری سیستمیک ناشی از IgG4 وجود دارد. این بیماری سیستمیک موجب فیبروز ایدیوپاتیک در سایر نقاط بدن می‌شود. (از جمله فیبروز خلف صفاقی، مدیاستن، مجاری صفراوی، ریه و اربیت).

## سندرم یوتیروئید بیمار

هر گونه ناخوشی حاد و شدید می‌تواند اختلالاتی در میزان هورمون‌های تیروئیدی یا TSH در گردش خون ایجاد کند، بدون اینکه بیماری زمینه‌ای تیروئیدی وجود داشته باشد. به همین جهت اندازه‌گیری TSH و هورمون‌های تیروئیدی در این حالت می‌تواند سبب اشتباه تشخیصی شود. علت اصلی این تغییرات هورمونی، آزادشدن سیتوکین‌هایی مثل IL-6 است. به‌جز مواردی که قویاً شک به یک اختلال تیروئیدی وجود داشته باشد، باید از انجام تست‌های معمولی عملکرد تیروئید در بیمارانی که ناخوشی حاد دارند اجتناب ورزید.

شایع‌ترین الگوی هورمونی در سندرم یوتیروئید بیمار<sup>۲</sup> (SES)، کاهش سطح  $T_3$  غیرممتصل و کل (سندرم  $T_3$  کاهش یافته)، همراه با سطوح طبیعی  $T_4$  و TSH است. میزان افت  $T_3$  با شدت بیماری فرد ارتباط دارد. تبدیل

## اثرات آمیودارون بر عملکرد تیروئید

آمیودارون یک داروی رایج ضدآریتمی نوع III است (فصل ۲۷۷). ساختمان این دارو شبیه هورمون تیروئید است و حدود ۳۹٪ وزن آن را یُد تشکیل می‌دهد. بنابراین مصرف دوزهای معمولی آمیودارون ( $200\text{ mg/d}$ ) با جذب مقدار زیادی ید همراه است که سبب بیش از ۴۰ برابر افزایش سطح ید پلاسما و ادرار می‌شود. علاوه، از آنجا که آمیودارون در بافت چربی ذخیره می‌شود، بیش از ۶ ماه پس از قطع مصرف آن نیز سطح ید همچنان بالا باقی می‌ماند. آمیودارون سبب مهار فعالیت دیدیناز شده و متابولیت‌های آن به‌صورت آنتاگونیست‌های ضعیف هورمون‌های تیروئید عمل می‌کنند. اثرات متعدد آمیودارون بر عملکرد تیروئید عبارت‌اند از: (۱) سرکوب حاد و گذرای عملکرد تیروئید؛ (۲) هیپوتیروئیدی در بیمارانی که به اثرات مهار ناشی از سطح بالای ید حساس هستند؛ و (۳) تیروتوکسیکوز، که می‌تواند ناشی از این موارد باشد: اثر جاد بازدو ناشی از حجم زیاد ید در جریان گواتر مولتی‌ندولر، یک حالت شبیه تیروئیدیت، یا احتمالاً القای بیماری گریوز خودایمن.

شروع درمان با آمیودارون با کاهش موقتی سطح  $T_4$  همراه است؛ این مسأله نشان‌دهنده اثر مهار ید بر آزادسازی  $T_4$  است. پس از مدت کوتاهی، اکثر افراد از اثر مهار ید بر تیروئید فرار می‌کنند (اثر ولف چایکوف)، و در نتیجه اثرات مهار ید این دارو بر فعالیت دیدیناز و گیرنده هورمون تیروئیدی آشکار می‌شوند. این اثرات منجر به ایجاد الگوی زیر در تست‌های عملکرد تیروئید می‌شوند: افزایش  $T_4$ ، کاهش  $T_3$ ، افزایش  $T_3$  و افزایش گذرای TSH (تا  $20\text{ mU/L}$ ). سطح TSH پس از گذشت ۱ تا ۳ ماه به حالت طبیعی درآمده و یا اندکی کاهش می‌یابد.

میزان بروز هیپوتیروئیدی ناشی از آمیودارون در مناطق جغرافیایی مختلف یکسان نیست، و این امر به وضوح با میزان ید رژیم غذایی ارتباط دارد. در کشورهایی که رژیم غذایی غنی از ید دارند، نظیر ایالات متحده آمریکا، هیپوتیروئیدی در ۱۳٪ بیمارانی که تحت درمان با آمیودارون قرار می‌گیرند دیده می‌شود؛ ولی در کشورهایی که میزان ید رژیم غذایی کمتر است، مثل ایتالیا یا اسپانیا، بروز این حالت

پیشرفت نارسایی کبدی، مقادیر فوق به کمتر از حد طبیعی نزول می‌کنند. افزایش موقت سطح  $T_4$  کل و غیرمتصل، که معمولاً با سطح طبیعی  $T_3$  همراه است، در ۵ تا ۳۰٪ بیماران روانپزشکی حاد و بدحال رخ می‌دهد. در این بیماران مقدار TSH ممکن است به‌صورت موقت کاهش یافته، افزایش یافته، یا طبیعی باشد. در مراحل اولیه عفونت HIV، سطح  $T_3$  و  $T_4$  افزایش می‌یابد، حتی اگر وزن بیمار کاهش پیدا کرده باشد. سطح  $T_3$  با پیشرفت بیماری بطرف AIDS سقوط می‌کند، ولی TSH معمولاً در حد طبیعی باقی می‌ماند. بیماری کلیوی غالباً با کاهش غلظت  $T_3$  همراه است، ولی مقدار  $rT_3$  بجای اینکه افزایش پیدا کند در حد طبیعی باقی می‌ماند. این امر به‌دلیل وجود عامل ناشناخته‌ای است که جذب  $rT_3$  را به‌داخل کبد افزایش می‌دهد.

تشخیص SES بسیار مشکل است. شرح‌حال ممکن است اطلاعات زیادی فراهم نکند؛ علاوه‌براین بیماران غالباً اختلالات متابولیک متعددی دارند. نکات مفیدی که باید مورد توجه قرار گیرند عبارت‌اند از سابقه قلبی بیماری تیروئید یا تست‌های عملکرد تیروئید، ارزیابی شدت و دوره زمانی بیماری حاد، ثبت داروهایی که ممکن است بر عملکرد تیروئید تأثیر گذاشته و یا سطح هورمون‌های تیروئید را تغییر دهند، و اندازه‌گیری  $rT_3$  همراه با مقدار غیرمتصل هورمون‌های تیروئیدی و TSH. تشخیص SES غالباً به‌صورت احتمالی مطرح می‌شود، که براساس نمای بالینی و الگوی مقادیر آزمایشگاهی انجام می‌شود. تنها با برطرف شدن اختلالات آزمایشگاهی پس از بهبود بالینی بیماری می‌توان به وضوح این اختلال را تشخیص داد. در مورد درمان SES با هورمون‌های تیروئیدی ( $T_4$  و/یا  $T_3$ ) اختلاف نظر وجود دارد؛ ولی اکثر مولفین توصیه می‌کنند که تست‌های عملکرد تیروئید بیمار در طی مرحله بهبودی بیماری کنترل شود، بدون اینکه هورمون‌های تیروئیدی به وی تجویز گردند، مگر اینکه شواهد بالینی یا شرح‌حال مبنی بر احتمال بروز هیپوتیروئیدی وجود داشته باشد. کارآزمایی‌های شاهددار تصادفی شده و بزرگی که در حجم مناسب و با استفاده از هورمون‌های تیروئید در حال انجام شدن هستند، به احتمال زیاد نمی‌توانند در آینده نزدیک این اختلاف نظر درمانی را حل کنند، چون تظاهرات بالینی و سیر این بیماری بسیار متغیر است.

(AIT) باید مصرف دارو را در صورت امکان قطع کرد، اگرچه اینکار غالباً عملی نیست چون اختلال زمینه‌ای عملکرد قلب مانع این عمل می‌شود. قطع مصرف آمیودارون تأثیر حادی در وضعیت بیمار ایجاد نمی‌کند، چون این دارو در بدن ذخیره شده و نیمه عمر طولانی دارد. می‌توان از دوز بالای داروهای ضد تیروئید در AIT نوع 1 استفاده کرد، ولی اینکار غالباً بی‌فایده است. در AIT نوع 2، مواد حاجب خوراکی نظیر سدیم ایپودات ( $500\text{mg/d}$ ) یا سدیم تیروپانوات ( $500\text{mg}$ ) یک یا دو بار در روز) به سرعت سطوح  $T_4$  و  $T_3$  را کاهش می‌دهند، از میزان تبدیل  $T_4 \rightarrow T_3$  می‌کاهند، و ممکن است جذب هورمون‌های تیروئید در بافتها را مسدود نمایند. برای کم‌کردن محتوای یُد غده تیروئید می‌توان از پرکلرات پتاسیم،  $200\text{mg}$  هر ۶ ساعت استفاده کرد. مصرف پرکلرات با بروز آگرانولوسیتوز همراه است، اگرچه بنظر می‌رسد که این خطر در مصرف کوتاه‌مدت آن نسبتاً کم باشد. گلوکوکورتیکوئیدها، همانطور که برای درمان تیروئیدیت تحت حاد بکار می‌روند، در کنترل AIT نوع 2 نیز تأثیر مختصری دارند. لیتیوم از آزاد شدن هورمون‌های تیروئیدی جلوگیری کرده و می‌تواند تا حدودی مفید باشد. تیروئیدکتومی تقریباً کامل، به سرعت سطح هورمون‌های تیروئیدی را کم کرده و احتمالاً مؤثرترین راه حل طولانی‌مدت برای این بیماری است، البته به شرطی که بیمار بتواند بدون خطر تحت عمل جراحی قرار گیرد.

## عملکرد تیروئید در حاملگی

پنج فاکتور سبب تغییر عملکرد تیروئید در حاملگی می‌شوند: (۱) افزایش گذرای hCG در طی سه ماهه اول، که سبب تحریک TSH-R می‌شود؛ (۲) افزایش TBG بواسطه اثر استروژن در طی سه ماهه اول، که در تمام طول حاملگی باقی می‌ماند؛ (۳) تغییرات دستگاه ایمنی، که منجر به شروع، تشدید، یا بهبود بیماری زمینه‌ای خودایمنی تیروئید می‌شوند (به قسمتهای قبلی نگاه کنید)؛ (۴) افزایش متابولیسم هورمون تیروئید توسط جفت؛ و (۵) افزایش دفع ادراری یُد، که می‌تواند سبب اختلال تولید هورمون تیروئید در مناطقی شود که میزان یُد رژیم غذایی نسبتاً کم است. زنهایی که میزان ید دریافتی آنها ناچیز است (کمتر از  $50\mu\text{g/d}$ )

بسیار کمتر است (کمتر از ۶٪). بنظر می‌رسد که پاتوژن این حالت، ناتوانی تیروئید در فرار از اثر ولف چایکوف در تیروئیدیت خودایمنی باشد. در نتیجه، هیپوتیروئیدی ناشی از آمیودارون در زنهای و افرادی که دارای آنتی‌بادیهای TPO هستند شایعتر است. معمولاً برای مقابله با این عارضه، قطع مصرف آمیودارون لازم نیست، چون با مصرف لووتیروکسین می‌توان عملکرد تیروئید را به حالت طبیعی درآورد. سطح TSH را باید زیر نظر داشت، چون بدلالی که قبلاً تشریح شد، سطح  $T_4$  غالباً افزایش یافته است.

کنترل تیروتوکسیکوز ناشی از آمیودارون (AIT)<sup>۱</sup> با توجه به این حقیقت که علل متفاوتی برای این تیروتوکسیکوز وجود داشته و نیز افزایش سطح هورمون‌های تیروئیدی سبب وخیم‌تر شدن آریتمی‌های زمینه‌ای و بیماری شریان‌های کرونری می‌شود، پیچیده‌تر می‌گردد. در مناطقی که میزان ید رژیم غذایی کم است، درمان با آمیودارون سبب بروز تیروتوکسیکوز در ۱۰٪ بیماران می‌شود، ولی این نسبت در مناطقی که رژیم غذایی یُد بالایی دارد، ۲٪ است. دو شکل عمده از AIT وجود دارد، گرچه برخی از بیماران دارای ویژگیهایی از هر دو نوع آن هستند. AIT نوع I با یک ناهنجاری زمینه‌ای تیروئیدی همراه است (بیماری گریوز پیش بالینی یا گواتر ندولر). سنتز هورمون‌های تیروئیدی بعلا افزایش مواجهه با یُد، تشدید می‌شود (یدیده جاد باز دو). AIT نوع 2 در افرادی رخ می‌دهد که هیچگونه ناهنجاری ذاتی تیروئیدی نداشته باشند. در این حالت لیزوزومها بواسطه دارو فعال شده و یک تیروئیدیت تخریبی همراه با تجمع هیستوسیتها در غده تیروئید بوجود می‌آورند. با افزایش تجمعی دوز آمیودارون، میزان بروز این حالت افزایش می‌یابد. اشکال خفیف AIT نوع 2 ممکن است به صورت خودبخودی بهبود یافته و یا گاهی منجر به هیپوتیروئیدی شوند. به‌وسیله اسکن داپلر تیروئید با جریان رنگی، می‌توان مشاهده کرد که میزان عروق تیروئید در نوع 1 AIT افزایش و در نوع 2 کاهش یافته است. در این بیماری تفسیر اسکن تیروئید مشکل است، چون حجم زیاد یُد اندوژن، جذب یُد رادیواکتیو را کاهش می‌دهد. با اینحال، وجود حالت طبیعی یا در موارد نادر افزایش جذب یُد رادیواکتیو به نفع AIT نوع 1 است.

در صورت بروز تیروتوکسیکوز ناشی از آمیودارون

## گواتر و بیماری ندولر تیروئید

اصطلاح گواتر به بزرگی غده تیروئید اطلاق می‌شود. نقائص بیوسنتز، کمبود یُد، بیماری‌های خودایمنی، و بیماری‌های ندولر، هر کدام با مکانیسم متفاوتی منجر به ایجاد گواتر می‌شوند. نقائص بیوسنتز و کمبود یُد سبب کم‌شدن کارایی سنتز هورمون‌های تیروئید می‌شوند؛ که در نتیجه TSH افزایش یافته و به‌عنوان یک مکانیسم جبرانی برای غلبه بر کاهش سنتز هورمون‌ها، سبب تحریک رشد غده تیروئید می‌شود. بیماری گریوز و تیروئیدیت هاشیموتو نیز با گواتر همراه هستند. در بیماری گریوز، گواتر عمدتاً ناشی از اثر TSI بواسطه تحریک TSH-R است. شکل گواتری تیروئیدیت هاشیموتو به‌علت نقائص اکتسابی سنتز هورمون رخ می‌دهد که منجر به افزایش سطح TSH و تشدید اثر تحریکی آن در رشد غده تیروئید می‌گردد. ارتشاح لنفوسیستی و فاکتورهای رشد ایجاد شده به‌وسیله سیستم ایمنی نیز در بزرگ‌شدن غده تیروئید در تیروئیدیت هاشیموتو نقش دارند. مشخصه بیماری ندولر، مختل‌شدن رشد سلول‌های تیروئید است، که اغلب با تشکیل تدریجی فیروز همراه است. نحوه درمان و کنترل گواتر برحسب علت آن در بیماران مختلف با یکدیگر فرق می‌کند، و لذا پس از تشخیص بزرگی غده تیروئید در معاینه فیزیکی، باید ارزیابی بیشتری برای تشخیص علت آن به عمل آید.

بیماری ندولر تیروئید شایع است و در معاینه فیزیکی حدود ۳ تا ۷٪ افراد بالغ یافت می‌شود. با استفاده از سونوگرافی می‌توان در ۵۰٪ از بالغین ندول‌هایی در تیروئید تشخیص داد که عمده آنها کمتر از ۱ cm قطر دارند. ندول‌های تیروئید ممکن است منفرد یا متعدد بوده، و دارای عملکرد یا فاقد عملکرد باشند.

## گواتر منتشر غیرسمی (ساده)

**ایپوتیروئیدی و پاتوژن** در صورتی که بزرگی منتشر غده تیروئید بدون وجود ندول‌ها و هیپرتیروئیدی رخ دهد، به آن گواتر منتشر غیرسمی گفته می‌شود. این حالت گاهی به‌علت فقدان ندول‌ها، گواتر ساده خوانده می‌شود. همچنین گاهی به‌علت وجود فولیکول‌های یک شکلی که با کولوئید پر شده‌اند،

در معرض بیشترین خطر برای ابتلا به گواتر در طی حاملگی یا به دنیا آوردن نوزادان مبتلا به گواتر یا هیپوتیروئیدی هستند. این افراد باید از یُد تکمیلی استفاده کنند تا از بروز هیپوتیروئیدی در آنها و جنین‌هایشان و نیز گواتر نوزادی جلوگیری به عمل آید. WHO توصیه می‌کند زنان باردار روزانه  $250\mu\text{g}$  ید دریافت کنند و هر قرص ویتامین پروتاتال نیز باید حاوی  $150\mu\text{g}$  ید باشد.

افزایش سطح hCG گردش خون در سه ماهه اول حاملگی سبب افت TSH می‌شود و این حالت تا اواسط حاملگی ادامه می‌یابد. به نظر می‌رسد که این مسئله ناشی از اتصال ضعیف hCG (که در مقادیر بسیار زیاد وجود دارد) به TSH-R باشد. در موارد نادری افرادی مشاهده شده‌اند که توالی TSH-R آنها به گونه‌ای است که تمایل اتصال hCG را افزایش داده و فعالیت TSH-R را تقویت می‌کنند. تغییراتی که hCG در این حالت در عملکرد تیروئید ایجاد می‌کند سبب بروز هیپرتیروئیدی گذرای حاملگی می‌شود که ممکن است با استئراغ بیش از حد حاملگی<sup>۱</sup> همراه باشد؛ این حالت با تهوع و استفراغ شدید و خطر کاهش حجم مایعات بدن مشخص می‌شود. با این حال به دلیل اینکه هیپرتیروئیدی معمول نیست مصرف داروهای ضدتیروئید در این حالت لازم نیست مگر اینکه شک به ابتلای همزمان به بیماری گریوز وجود داشته باشد؛ و معمولاً جایگزینی مایعات وریدی تا برطرف‌شدن آن کفایت می‌کند.

هیپوتیروئیدی تحت حاد در ۲٪ از زنان باردار و هیپرتیروئیدی آشکار تنها در ۱ نفر از هر ۵۰۰ زن باردار رخ می‌دهد. کارآزمایی‌های کنترل شده و تصادفی شده آینده‌نگر فایده‌ای برای غربالگری زنان باردار از نظر بیماری تیروئید نشان نداده‌اند. اندازه‌گیری هدف‌دار TSH از نظر هیپوتیروئیدی برای زنانی که قصد بارداری داشته و یکی از شرایط زیر را داشته باشند، توصیه می‌شود: سابقه خانوادگی قوی برای بیماری خودایمنی تیروئید، ابتلا به دیگر بیماری‌های خودایمنی (مثل دیابت نوع I)، سابقه زایمان پره‌ترم یا سقط‌های مکرر یا داشتن علائم یا نشانه‌های بیماری تیروئیدی. در زنان هیپرتیروئید باردار که لووتیروکسین مصرف می‌کنند، نیاز به هورمون تا ۵۰٪ افزایش می‌یابد (مطالب قبلی برای درمان هیپوتیروئیدی را ببینید).

گواتر، که تا حدی اختیاری است، عبارت‌است از اینکه لوب جانبی تیروئید بزرگتر از شست فرد معاینه شونده باشد. اگر غده تیروئید بیش از حد بزرگ باشد، می‌تواند بر نای یا مری فشار وارد کند. با اینحال بدون وجود بیماری ندولر یا فیبروز، ایجاد اثرات فشاری توسط گواتر نامعمول است. گواتر تحت جناغی ممکن است سبب انسداد دهانه ورودی قفسه‌صدری شود. علامت پمپرتون<sup>۲</sup> عبارت‌است از ایجاد نشانه‌های سستی و علائم احتقان صورت و انسداد وریدهای جوگولر خارجی، هنگامی که بیمار بازوهای خود را به بالای سرش می‌برد. این مانور غده تیروئید را به‌داخل دهانه ورودی توراکس می‌کشاند. برای ارزیابی وجود گواتر تحت جناغی در بیمارانی که علائم یا نشانه‌های انسدادی دارند، باید از روشهای اندازه‌گیری جریانهای تنفسی و CT یا MRI استفاده کرد.

تستهای عملکرد تیروئید باید در تمام بیماران مبتلا به گواتر انجام شوند تا احتمال تیروتوکسیکوز یا هیپوتیروئیدی بررسی شود. مشاهده کاهش  $T_4$  کل، همراه با  $T_3$  و TSH طبیعی، به‌ویژه در مناطقی که کمبود ید وجود دارد غیرمعمول نیست. این حالت نشان‌دهنده افزایش تبدیل  $T_4 \rightarrow T_3$  می‌باشد. پایین بودن TSH، به همراه طبیعی بودن سطح  $T_3$  و  $T_4$  آزاد، به‌ویژه در بیماران مسن‌تر، احتمال خودکاری تیروئید یا بیماری گریوز تشخیص داده نشده را مطرح می‌کند، که موجب بروز تیروتوکسیکوز تحت بالینی می‌شود. فایده درمان (نوعاً توسط ید رادیواکتیو) در مقایسه با پیگیری در تیروتوکسیکوز تحت بالینی و در صورتی که سطح  $T_3$  یا  $T_4$  آزاد غیرطبیعی باشد، مشخص نیست اما درمان قویاً در بیماران مسن به خاطر کاهش خطر فیبریلاسیون دهلیزی و از دست‌رفتن توده استخوانی توصیه می‌گردد. آنتی‌بادیهای TPO ممکن است به تشخیص بیمارانی که در معرض خطر ابتلا به بیماری خودایمنی تیروئید هستند کمک کنند. پایین بودن سطح ید ارار ( $<50 \mu\text{g/dL}$ ) تشخیص کمبود ید را تأیید می‌کند. انجام اسکن تیروئید عموماً لازم نیست، ولی می‌تواند افزایش جذب ید را در حالت کمبود ید و بیشتر موارد اختلال سنتز هورمون نشان دهد. سونوگرافی عموماً برای ارزیابی گواتر منتشر توصیه نمی‌شود، مگر اینکه در معاینه فیزیکی یک ندول لمس شود.

گواتر کولوئیدی نامیده می‌شود. در سطح جهانی، گواتر منتشر بیش از همه علت کمبود ید بوجود می‌آید، و در صورتی که بیش از ۵٪ جمعیت را گرفتار کرده باشد، به آن گواتر آندمیک می‌گویند. در مناطق غیرآندمیک، گواتر اسپورادیک رخ می‌دهد که علت آن معمولاً ناشناخته است. افزایش حجم غده تیروئید در نوجوانان، گاهی اصطلاحاً گواتر اطفال (juvenile) خوانده می‌شود. در کل، شیوع گواتر در زنها بیش از مردان است. این مسأله احتمالاً به‌دلیل بیشتر بودن میزان شیوع بیماری‌های زمینه‌ای خودایمن و افزایش میزان نیاز به ید در زمان حاملگی است.

در مناطقی که دچار کمبود ید هستند، افزایش حجم غده تیروئید نمایانگر تلاش جبرانی برای بدام انداختن ید و تولید هورمون مکفی تحت شرایطی است که سنتز هورمون‌ها در آن نسبتاً ناکافی است. تا حدی تعجب‌آور است که در این شرایط، سطح TSH معمولاً طبیعی بوده و یا تنها اندکی افزایش پیدا می‌کند. این امر احتمالاً به‌دلیل افزایش حساسیت به TSH یا فعال‌شدن سایر مسیرهایی است که منجر به بزرگ‌شدن غده تیروئید می‌گردند. بنظر می‌رسد که ید اثر مستقیمی بر میزان عروق غده تیروئید داشته و ممکن است به‌صورت غیرمستقیم نیز از طریق مواد وازواکتیوی مثل اندوتلین‌ها و اکسیدینتریک، بر رشد غده تیروئید مؤثر باشد. یکی از علل گواتر آندمیک، تماس با مواد گواتر‌زای محیطی است؛ از قبیل ریشه Cassava (مانیوک) که حاوی یک تیوسیانات است، سبزیهای خانواده کروسیفرا<sup>۱</sup> (مثل کلم بروکسل، کلم پیچ، و گل‌کلم)، و شیر حاصل از مناطقی که مواد گواتر‌زا در علفهای آن وجود دارند. نقائص ارثی سنتز هورمون تیروئید نیز، اگرچه نسبتاً نادر هستند، می‌توانند گواتر منتشر غیرسمی ایجاد کنند. این نقایص شامل اختلال در هر کدام از مراحل سنتز هورمون می‌شوند، از جمله انتقال ید (NIS)، سنتز  $Tg$ ، ارگانیکه‌شدن و جفت شدن (TPO)، و رزرناس ید (دهالوژناز).

### تظاهرات بالینی و تشخیصی

در صورتی که غده تیروئید عملکرد خود را از دست نداده باشد، اکثر گواترها بدون علامت هستند. در معاینه گواتر منتشر، غده تیروئید با بزرگی یکنواخت و قرینه، غیرحساس، و عموماً نرم و بدون ندول‌های قابل لمس مشاهده می‌شود. تعریف



زمینه‌سازی یا همکاری در این بیماری داشته باشد. ضایعات منوکلونال نیز در MNG رخ می‌دهند که نشان‌دهنده بروز موتاسیون در ژنهایی است که یک خاصیت انتخابی رشد به سلول‌های اجدادی می‌بخشند.

**تظاهرات بالینی** اکثر بیماران مبتلا به MNG غیرسمی، بدون علامت و بی‌تیروئید هستند. MNG نوعاً طی چند سال بوجود می‌آید و در ضمن معاینه فیزیکی معمولی و یا بعلت توجه خود فرد به بزرگی گردنش تشخیص داده می‌شود. در صورتی‌که گواتر به اندازه کافی بزرگ باشد، می‌تواند در نهایت نشانه‌های فشاری ایجاد نماید، از جمله اشکال در بلع، دیسترس تنفسی (فشار بر تراشه)، یا پلتورا (احتقان وریدی)، ولی بروز این نشانه‌ها شایع نیست. MNG‌های علامت‌دار معمولاً به شکل غیرطبیعی بزرگ بوده و/ یا مناطق فیبروزی ایجاد می‌کنند که سبب ایجاد فشار می‌شوند. بروز درد ناگهانی در MNG غالباً ناشی از خونریزی به‌داخل یک ندول است، ولی در صورت بروز این مسأله باید به احتمال یک بدخیمی مهاجم نیز فکر کرد. خشونت صدا نیز که نشان‌دهنده درگیری عصب حنجره‌ای است، احتمال بدخیمی را مطرح می‌کند.

**تشخیص** در معاینه، ساختمان غده تیروئید بهم ریخته و ندول‌های متعدد با اندازه‌های مختلف را می‌توان لمس کرد. از آنجا که بسیاری از ندول‌ها در عمق بافت تیروئید قرار داشته و یا در قسمتهای خلفی یا تحت جناغی غده واقع شده‌اند، امکان لمس همه آنها وجود ندارد. مثبت شدن نشانه پمبرتون<sup>۱</sup> که مشخصه آن احتقان خون در صورت در پی بالا بردن دست‌ها تا بالای سر است، نشان می‌دهد که گواتر فشار وارد بر ورودی قفسه‌سینه را افزایش داده است. اندازه‌گیری سطح TSH برای رد کردن احتمال هیپر یا هیپوتیروئیدی تحت بالینی ضروری است، ولی عملکرد تیروئید معمولاً طبیعی است. انحراف تراشه شایع است، ولی قبل از اینکه اختلال قابل‌ملاحظه‌ای در مجاری هوایی بروز کند معمولاً باید بیش از ۷۰٪ قطر تراشه در اثر فشار محدود شده باشد. از تستهای عملکرد ریوی می‌توان برای ارزیابی اثرات فشار بر عملکرد ریه که مشخصاً سبب بروز استریدور در هنگام دم

درمان جایگزینی با یُد یا هورمون‌های تیروئید، به میزان متغیری سبب القای پسرفت گواتر در موارد کمبود ید می‌شود؛ میزان پسرفت گواتر بستگی به مدت طول کشیدن گواتر و نیز میزان ایجاد فیبروز غده تیروئید دارد. جراحی بندرت در گواتر منتشر لازم می‌شود. موارد استثنای این حالت عبارت‌اند از وجود شواهد مستند مبنی بر فشار به نای یا انسداد مجرای ورودی قفسه‌صدری، که اکثراً در گواترهای مولتی‌ندولر تحت جناغی دیده می‌شوند (به ادامه مبحث توجه کنید). تیروئیدکتومی ساب‌توتال یا تقریباً کامل برای برطرف کردن عوارض ذکر شده و یا برای حفظ زیبایی، باید توسط یک جراح مجرب انجام شود تا میزان عوارض جانبی به حداقل برسد. پس از جراحی باید جایگزینی با لووتیروکسین با هدف حفظ سطح TSH در حد پایین طبیعی انجام شود تا از رشد مجدد گواتر جلوگیری شود.

### گواتر مولتی‌ندولر غیرسمی

**اتیولوژی و پاتوژنز** برحسب جمعیت مورد مطالعه، گواتر مولتی‌ندولر (MNG) در قریب به ۱۲٪ از افراد بزرگسال رخ می‌دهد. شیوع MNG در زنان بیشتر از مردان است و میزان وقوع آن با افزایش سن بیشتر می‌شود. این بیماری در مناطقی که دچار کمبود ید هستند شیوع بیشتری دارد، ولی در مناطقی که افراد یُد کافی دریافت می‌کنند نیز رخ می‌دهد؛ این مسأله نشان می‌دهد که عوامل متعدد ژنتیکی، خودایمنی، و محیطی، بر پاتوژنز این بیماری مؤثر هستند. در بیماران مختلف اندازه ندول‌ها تفاوت‌های زیادی نشان می‌دهند. در بافت‌شناسی این ضایعات، طیفی از مورفولوژی دیده می‌شود که از نواحی هیپرسلولر تا مناطق کیستی پر از کولوئید متغیر هستند. فیبروز غالباً وسیع بوده و ممکن است مناطقی از خونریزی یا ارتشاح لنفوسیتی دیده شوند. با استفاده از تکنیکهای مولکولی، مشاهده شده است که اکثر ندول‌های MNG منشأ پلی‌کلونال دارند؛ این مسأله نشان‌دهنده یک پاسخ هیپرپلاستیک به فاکتورهای رشد و سیتوکینهایی است که در محل تولید شده‌اند. TSH، که معمولاً سطح آن افزایش نمی‌یابد، ممکن است نقش

است بر اثربخشی درمان بیافایزید. به‌وسیله این درمان می‌توان در اکثر بیماران، اندازه گواتر را به میزان ۴۰ تا ۵۰٪ کاهش داد. نگرانی که قبلاً در رابطه با اثر ید رادیواکتیو در ایجاد تورم تیروئید و فشار بر ترشه وجود داشت، در حال حاضر کاهش یافته است، چون مطالعات اخیر نشان داده‌اند که این عارضه نادر است. در صورت بروز اثرات فشاری حاد، ممکن است درمان با گلوکوکورتیکوئیدها یا جراحی لازم باشد. میزان شیوع هیپوتیروئیدی ناشی از اشعه درمانی کمتر از میزان آن متعاقب درمان بیماری گریوز است. با اینحال، تیروتوکسیکوز خودایمنی متعاقب درمان ممکن است در حدود ۵٪ بیمارانی که بعلت MNG غیرسمی تحت این درمان قرار می‌گیرند رخ دهد. عمل جراحی همچنان درمان بسیار مؤثری است، ولی با خطراتی همراه است، به‌ویژه در بیماران مسنی که مبتلا به بیماری زمینه‌ای قلبی‌ریوی هستند.

### گواتر مولتی‌ندولر سمی

پاتوژنز MNG سمی ظاهراً شبیه به MNG غیرسمی است، و اختلاف عمده آنها این است که در MNG سمی، خودکاری عملکردی وجود دارد. اساس مولکولی خودکاری در MNG سمی هنوز ناشناخته مانده است. همانند گواترهای غیرسمی، بسیاری از ندول‌های این بیماری نیز پلی‌کلونال هستند، در حالی‌که بقیه ندول‌ها منوکلونال بوده و منشأ کلونال آنها با یکدیگر تفاوت دارد. ناهنجاری‌های ژنتیکی شناخته‌شده‌ای که سبب بروز خودکاری عملکردی می‌شوند، نظیر موتاسیونهای فعال‌کننده  $G_{\alpha}$  یا TSH-R (که بعداً توضیح داده می‌شوند)، معمولاً در نواحی خودکار گواتر سمی MNG مشاهده نمی‌شوند.

علاوه بر ویژگیهای گواتر، تظاهرات بالینی MNG سمی عبارت‌اند از هیپرتیروئیدی تحت بالینی یا تیروتوکسیکوز خفیف. بیماران مبتلا معمولاً مسن بوده و ممکن است با فیبریلاسیون دهلیزی، تپش قلب، تاکی‌کاردی، عصبی بودن، ترمور یا کاهش وزن تظاهر کنند. در صورت مصرف اخیر ید، از منشأ مواد حاجب یا سایر منابع، ممکن است تیروتوکسیکوز بیمار شدیدتر یا آشکارتر شود. سطح TSH پایین است. سطح  $T_4$  غیرمتصل ممکن است طبیعی یا اندکی افزایش

می‌شود استفاده کرد. به کمک CT یا MRI می‌توان آناتومی گواتر و میزان گسترش آن را به قسمتهای تحت جناغی مشخص کرد. با انجام آزمایش بلع باریوم می‌توان میزان فشار بر مری را بررسی کرد. خطر بدخیمی در گواتر مولتی‌ندولر (MNG) مشابه ندول‌های منفرد است. می‌توان از سونوگرافی برای تشخیص اینکه با توجه به ویژگی‌های سونوگرافیک و اندازه کدام ندول‌ها نیاز به بیوپسی دارند، استفاده کرد. (به قسمتهای قبل در مورد سونوگرافی مراجعه کنید). بیوپسی ندول‌هایی که در تصویربرداری ظاهر مشکوک‌تری دارند (مثلاً هیپیراکوژن بوده، میکروکلسیفیکاسیون داشته یا حاشیه نامنظمی داشته باشند) در صورتی توصیه می‌شود که قطر آنها ۱cm یا بیشتر باشد.

### درمان گواتر مولتی‌ندولر غیرسمی

اکثر موارد MNG غیرسمی را می‌توان به شکل محافظه کارانه کنترل کرد. مهار  $T_4$  برای کاهش اندازه گواتر بندرت مؤثر است و خطر تیروتوکسیکوز بدون علامت یا آشکار را نیز به همراه دارد، به‌ویژه در صورتی که خودکاری زمینه‌ای در تیروئید وجود داشته و یا این حالت ضمن درمان ایجاد شود. در صورت استفاده از لووتیروکسین، باید آن را با دوزهای پایین شروع کرد ( $50 \mu g$ ) و به تدریج افزایش داد؛ و در ضمن باید مراقب سطح TSH بود تا بیش از حد مهار نشود. از تجویز مواد حاجب و سایر مواد حاوی ید باید خودداری کرد، چون این امر خطر القای اثر جاد باز دو را به همراه دارد که با تشدید تولید هورمون تیروئیدی به‌وسیله ندول‌های خودکار آن مشخص می‌گردد. میزان کاربرد ید رادیواکتیو در مناطقی که شیوع گواتر بزرگ شایع‌تر است رو به افزایش است، چون این روش درمانی غالباً اندازه گواتر را کاهش داده و ممکن است به شکل انتخابی نواحی خودکار تیروئید را از بین ببرد. دوز  $^{131}I$  بستگی به اندازه گواتر و میزان جذب رادیواکتیو دارد، ولی معمولاً حدود  $3 \text{ YMBq}$  ( $0.1 \text{ mCi}$ ) به ازای هر گرم بافت است، که با توجه به میزان جذب اصلاح می‌شود [دوز تیپیک،  $370-1070 \text{ MBq}$  ( $10-29 \text{ mCi}$ )]. ممکن است تکرار درمان لازم شود و تجویز همزمان TSH نوترکیب ( $0.1 \text{ mg}$ )، عضلانی، ممکن

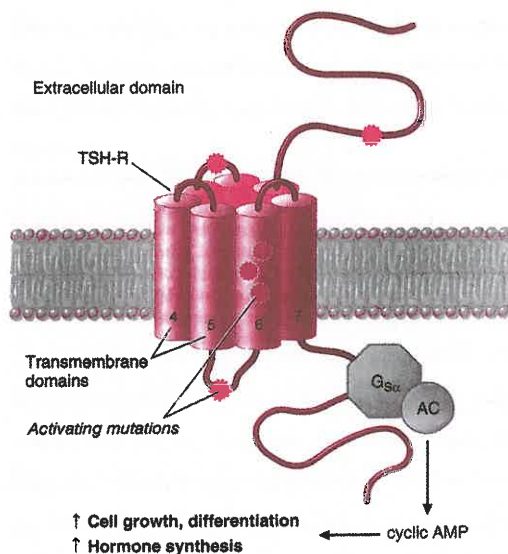
باشند ممکن است درمان جراحی لازم شود.

### درمان گواتر مولتی ندولر سمی

داروهای ضد تیروئیدی عملکرد تیروئید را به حالت طبیعی درمی‌آورند و به ویژه در افراد مسن یا بدحال که امید به زندگی کمتری دارند مفید هستند. برخلاف بیماری گریوز، بهبود خودبخودی بیماری رخ نمی‌دهد. بنابراین درمان طولانی مدت است. استفاده از ید رادیواکتیو درمان انتخابی است و به کار بردن آن قسمت‌های خودکار تیروئید را درمان کرده و همچنین موجب کاهش حجم گواتر می‌شود. با اینحال، پس از درمان معمولاً مقداری از حالت خودکاری باقی می‌ماند، که احتمالاً به دلیل وجود نواحی متعدد خودکاری است که پس از درمان سایر نواحی خودکار بوجود می‌آیند. بنابراین ممکن است درمان بیشتر با ید رادیواکتیو لازم باشد. به کمک جراحی می‌توان تیروتوکسیکوز زمینه‌ای و همچنین گواتر بیمار را به صورت قطعی درمان کرد. قبل از عمل جراحی باید با استفاده از داروهای ضد تیروئید، بیماران را به حالت یوتیروئید درآورد.

### ندول منفرد بیش فعال

به ندول منفرد تیروئیدی که فعالیت خودکار داشته باشد اصطلاحاً آدنوم توکسیک گفته می‌شود. پاتوژن این اختلال با نشان دادن تأثیرات عملکردی موتاسیون‌هایی که مسیر ارسال پیام توسط TSH-R را تحریک می‌کنند، روشن شده است. بسیاری از بیمارانی که دارای ندول‌های منفرد بیش فعال هستند، موتاسیون‌های فعال‌کننده سوماتیک و اکتسابی در TSH-R دارند (شکل ۴۰۵-۱۱). این موتاسیونها، که عمدتاً در ناحیه خلال غشایی گیرنده قرار دارند، سبب القای جفت شدن ذاتی گیرنده به  $G_{\alpha}$  می‌شوند؛ در نتیجه سطح AMP حلقوی افزایش یافته و تزاید و عملکرد سلول‌های فولیکولی تیروئید تشدید می‌شود. موتاسیون‌های سوماتیک نیز با شیوع کمتر در  $G_{\alpha}$  مشاهده شده‌اند. این موتاسیونها، که شبیه موتاسیون‌های سندرم



### شکل ۴۰۵-۱۱ موتاسیون‌های فعال‌کننده TSH-R.

موتاسیون‌هایی (\*) که گیرنده هورمون محرک تیروئید (TSH-R) را فعال می‌کنند عمدتاً در قوس داخل سلولی ۳ و بین غشایی ۵ رخ می‌دهند، اگرچه موتاسیون‌های زیادی در محل‌های متفاوت ایجاد می‌شوند. تأثیر این موتاسیونها ایجاد تغییر شکلهایی است که حالت اتصال به TSH را تقلید کرده و منجر به جفت شدن پروتئین G تحریک‌کننده ( $G_{\alpha}$ ) و فعال شدن آدنیلات سیکلاز (AC) می‌گردد؛ این آنزیم AMP حلقوی (cAMP) تولید می‌کند.

یافته باشد. میزان افزایش سطح  $T_3$  غالباً بیشتر از افزایش  $T_4$  است. در اسکن تیروئید جذب ناهمگون ید رادیواکتیو به صورت نواحی متعددی از افزایش و کاهش جذب مشاهده می‌شود. ممکن است میزان جذب ۲۴ ساعته ید رادیواکتیو افزایش نیافته باشد. اما معمولاً در قسمت بالای محدوده طبیعی قرار دارد.

پیش از درمان قطعی هیپرتیروئیدی، لازم است تیروئید بیمار از نظر وجود ندول‌های پراکنده در قسمت‌هایی که جذب ید در آنها اندک است (ندول‌های سرد) بوسیله سونوگرافی بررسی شود. در صورت وجود ندول سرد، با توجه به اندازه و خصوصیات سونوگرافیک ندول ممکن است FNA لازم باشد. در صورتی که نتایج سیتولوژی نامشخص یا مبهم

راهنمایی سونوگرافی، در برخی مراکز با موفقیت موجب تخریب ندول‌های بیش‌فعال شده است و این تکنیک‌ها در کاهش اندازه ندول‌های تیروئید فاقد عملکرد نیز استفاده شده است.

## نئوپلاسم‌های خوش خیم تیروئید

انواع مختلف ندول‌های خوش خیم تیروئید در جدول ۱۰-۴۰ ارائه شده‌اند. این ضایعات شایع بوده (۵ تا ۱۰٪) افراد بالغ) به‌ویژه هنگامی که با تکنیک‌های حساسی مثل سونوگرافی بررسی می‌شوند. خطر بروز بدخیمی در آدنومهای ماکروفولیکلر و نورمو فولیکلر بسیار کم است. ولی آدنومهای میکرو فولیکلر، ترابکلر، و نوع سلول هرتل<sup>۳</sup> با نگرانی بیشتری از نظر بروز بدخیمی همراه هستند و تفسیر بافت‌شناسی آنها دشوارتر است. بسیاری از این کیست‌ها، در سونوگرافی به صورت ضایعات مرکب کیستی - توپر دیده می‌شوند؛ همچنین ممکن است ظاهر اسفنجی داشته باشند که نشان‌دهنده ساختار ماکرو فولیکلر است. با این حال بخش عمده ندول‌های توپر نیز (صرفنظر از هیپو، ایزو یا هیپراکو بودن آنها) خوش خیم هستند. FNA که معمولاً تحت هدایت سونوگرافی انجام می‌شود، اقدام تشخیصی انتخابی در ارزیابی ندول‌های تیروئید است (رویکرد بیمار در قسمت ندول‌های تیروئیدی را ببینید). کیست‌های خالص تیروئید که در کمتر از ۲٪ افزایش حجم‌های تیروئید دیده می‌شود حاوی کلئوئید بوده و خوش خیم هستند. کیست‌ها غالباً عود می‌کنند، حتی اگر چندین بار نیز آسپیره شوند و در صورتی که اندازه بزرگی داشته باشد، نیاز به خارج‌سازی از طریق جراحی دارند. در بیماران علامت‌دار با موفقیت از تخریب و اسکالروزه کردن کیست به وسیله اتانول استفاده شده است.

در جمعیت‌هایی که مقدار مصرف ید کافی است، سرکوب TSH به وسیله لووتیروکسین اندازه ندول تیروئید را کاهش نمی‌دهد. با این حال، اگر دریافت ید به طور نسبی ناکافی باشد، هر کدام از دریافت ید و مصرف لووتیروکسین ممکن

مک‌کیون آلبرایت<sup>۱</sup> (فصل ۴۱۲) و یا موتاسیونهای گروهی از آدنومهای سوماتوتروپ (فصل ۴۰۳) هستند، سبب اختلال در هیدرولیز GTP می‌شوند که منجر به فعال شدن ذاتی مسیر ارسال پیام از طریق AMP حلقوی می‌گردند. در اکثر مطالعات انجام شده، موتاسیونهای فعال‌کننده در ژنهای TSH-R یا زیرواحد  $G_{sa}$ ، در بیش از ۹۰٪ بیماران مبتلا به ندول‌های منفرد بیش‌فعال مشاهده شده‌اند.

شدت تیروتوکسیکوز در این بیماری معمولاً خفیف است. تشخیص این اختلال با مشاهده TSH کمتر از حد طبیعی و یک ندول تیروئیدی که معمولاً آنقدر بزرگ هست که قابل لمس باشد، و فقدان ویژگیهای بالینی مطرح‌کننده بیماری گریوز یا سایر علل تیروتوکسیکوز، مطرح می‌شود. اسکن تیروئیدی روش قطعی تشخیص این اختلال است. در اسکن تیروئید، افزایش جذب در محل ندول بیش‌فعال و کاهش جذب در سایر قسمتهای غده تیروئید مشاهده می‌شود، چون فعالیت بافت طبیعی تیروئید مهار شده است.

## درمان ندول منفرد بیش‌فعال

تخریب به‌وسیله ید رادیواکتیو معمولاً روش انتخابی درمان است. چون فعالیت بافت طبیعی تیروئید مهار شده است،  $^{131}\text{I}$  در ندول بیش‌فعال تغلیظ می‌شود، درحالی‌که میزان جذب و تخریب آن در بافت طبیعی تیروئید ناچیز است. نشان داده شده است که دوزهای نسبتاً زیاد ید رادیواکتیو [مثلاً ۳۷۰-۱۱۱۰ MBq (۱۰-۲۹۹ mCi) از  $^{131}\text{I}$ ] می‌تواند طی مدت ۳ ماه در حدود ۷۵٪ از بیماران، تیروتوکسیکوز را اصلاح نماید. طی مدت ۵ سال بعد از این درمان در کمتر از ۱۰٪ بیماران، هیپوتیروئیدی رخ می‌دهد. رزکسیون جراحی نیز روش موثری برای درمان است و معمولاً محدود به برداشتن آدنوم و یا لوبکتومی می‌شود؛ به این ترتیب عملکرد تیروئید نیز حفظ شده و خطر بروز هیپوپاراتیروئیدی یا آسیب به عصب راجعه حنجره‌ای به حداقل می‌رسد. درمان طبی با استفاده از داروهای ضد تیروئید و بتابلاکرها نیز می‌توانند عملکرد تیروئید را به حالت طبیعی در آورند، ولی برای درمان طولانی‌مدت روش مناسبی نیست. تزریقات مکرر اتانول یا تخریب گرمایی رادیوفرکوئنسی از راه پوست<sup>۲</sup> تحت

1- McCune-Albright

2- percutaneous radiofrequency thermal ablation

3- Hurthle cell



می‌رسد که سود کمی از درمان طولانی‌مدت در این موارد حاصل می‌شود. خطر ایجاد تیروتوکسیکوز تحت بالینی ایاتروژنیک نیز باید در نظر گرفته شود.

## کanser تیروئید

کارسینوم تیروئید شایع‌ترین بدخیمی دستگاه اندوکرین است. تومورهای بدخیمی که از اپی‌تلیوم فولیکولی مشتق شده‌اند، برحسب ویژگیهای بافت‌شناسی خود طبقه‌بندی می‌شوند. تومورهای تمایز یافته‌ای مثل کانسر پاپیلری تیروئید (PTC) یا کانسر فولیکولی تیروئید (FTC) اغلب قابل درمان و علاج‌پذیر هستند، و پیش‌آگهی آنها در صورتی که بیماری در مراحل اولیه تشخیص داده شود خوب است. به عکس، کانسر آناپلاستیک تیروئید (ATC) مهاجم بوده و پاسخ ضعیفی به درمان می‌دهد. همچنین پیش‌آگهی آن نیز ضعیف است.

در ایالات متحده میزان بروز کانسر تیروئید (تقریباً ۱۲ مورد در هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر در هر سال) با افزایش سن بیشتر می‌شود. پیش‌آگهی در افراد مسن (بیش از ۶۵ سال) ضعیف‌تر است. شیوع کانسر تیروئید در زنها دو برابر مردها است، ولی این بیماری در جنس مذکر پیش‌آگهی بدتری دارد. سایر عوامل خطر ساز مهم عبارت‌اند از سابقه مواجهه سر و گردن با اشعه در دوران کودکی، بزرگ‌بودن اندازه ندول (۴cm)  $\geq$ ، شواهد مبنی بر چسبندگی موضعی تومور یا تهاجم به غدد لنفاوی، و وجود متاستازها (جدول ۴۰۵-۱۱). چند ویژگی منحصر به فرد در کانسر تیروئید، کنترل و درمان آن را تسهیل می‌کنند: ۱) می‌توان از ندول‌های تیروئید بیوپسی و FNA تهیه کرد؛ ۲) رادیوایزوتوپهای  $^{131}\text{I}$  را می‌توان برای تشخیص  $^{123}\text{I}$  و درمان  $^{131}\text{I}$  کانسر تمایز یافته تیروئید بکار برد؛ این خاصیت نمایانگر جذب انحصاری این آنیون به وسیله غده تیروئید است؛ و ۳) به کمک اندازه‌گیری نشانگرهای سرمی می‌توان بقایای بیماری یا عود آن را تشخیص داد، نظیر اندازه‌گیری سطح Tg برای PTC و FTC، و اندازه‌گیری کلسی‌تونین برای کانسر مدولاری تیروئید (MTC).

## طبقه‌بندی

نئوپلاسمهای تیروئید ممکن است از هر کدام از انواع

جدول ۴۰۵-۱۰ طبقه‌بندی نئوپلاسمهای تیروئید

خوش‌خیم	
آدنومهای فولیکولی سلول اپی‌تلیال	
ماکرو فولیکولر (کولتید)	
نرموفولیکولر (ساده)	
میکروفولیکولر (جنینی)	
ترابیکولر (روبان)	
گونه سلول هرئل (اونکوستی)	
میزان تقریبی شیوع، %	بدخیم
سلول اپی‌تلیال فولیکولی	
کارسینومهای خوب تمایز یافته	
کارسینومهای پاپیلری	
پاپیلری خالص	
گونه فولیکولر	
گونه اسکروزان منتشر	
گونه سلول بلند، سلول استوانه‌ای	
کارسینومهای فولیکولر	
با حداقل حالت تهاجمی	
با حالت تهاجمی گسترده	
کارسینوم سلول هرئل (اونکوستی)	
کارسینوم انسولار	
کارسینومهای تمایز نیافته (آناپلاستیک)	
سلول C (مولد کلسی‌تونین)	
کانسر مدولری تیروئید	
تک‌گیر	
فامیلی	
MEN-2	
سایر بدخیمی‌ها	
لنفومها	
سارکومها	
متاستازها	
سایر تومورها	

است حجم ندول را کاهش دهند. در صورتی که در این شرایط لووتیروکسین تجویز شود و پس از ۶ تا ۱۲ ماه اندازه ندول کاهش نیافته باشد، باید درمان را قطع کرد چون بنظر



جدول ۱۱-۴۰۵ فاکتورهای خطر کارسینوم تیروئید در بیماران مبتلا به ندول تیروئید

سابقه پرتوتابی به سرگردن، از جمله پرتوتابی به کل بدن برای پیوند مغز استخوان و پرتوتابی به مغز به دلیل لوکمی در کودکی  
مواجهه با پرتوهای یونیزان ناشی از غبار اتمی در کودکی و نوجوانی  
سن < ۲۰ یا > ۴۵ سال  
افزایش اندازه ندول ( $> 4\text{cm}$ )  
توده گردنی جدید یا در حال بزرگ شدن

جنسیت مذکر

سابقه خانوادگی کانسر تیروئید یا MEN-2 یا دیگر سندرم‌های ژنتیکی مرتبط با بدخیمی تیروئید (مثل سندرم Cowden، کمپلکس کارنی، پلی‌پوزیس خانوادگی)

فلج طناب صوتی، صدای خشن

چسبیدن ندول به ساختمانهای مجاور

دست‌اندازی به خارج تیروئید

لنفادنوبانی در قسمت جانبی گردن

لوزه‌ها، و آدنوئیدها توصیه می‌شد. پرتوتابی سبب افزایش خطر بروز ندول‌های خوش‌خیم و بدخیم تیروئید، افزایش میزان کانسره‌های چندکانونی، و انتقال بروز کانسر تیروئید به گروه‌های سنی جوانتر می‌شود. پرتوتابی ناشی از انفجارهای هسته‌ای نیز استعداد ابتلا به کانسر تیروئید را افزایش می‌دهد. به نظر می‌رسد که پرتوتابی در اطفال اثرات بیشتری در مقایسه با بزرگسالان ایجاد می‌کند. قابل توجه است که ظاهراً پرتوهای ناشی از درمان با  $^{131}\text{I}$  نقش اندکی در افزایش خطر ابتلا به کانسر تیروئید دارند.

**TSH و فاکتورهای رشد** بسیاری از کانسره‌های تمایز یافته تیروئید، گیرنده‌های TSH را بیان می‌کنند، و بنابراین به تحریک TSH پاسخ می‌دهند. سطوح بالاتر TSH سرم، حتی در محدوده طبیعی خطر ابتلا به سرطان تیروئید را در بیمارانی که ندول تیروئیدی دارند افزایش می‌دهد. این مسأله، علت منطقی مهار TSH به وسیله  $\text{T}_4$  در بیماران مبتلا به کانسر تیروئید است. وجود گیرنده‌های TSH همچنین باعث می‌شود که جذب  $^{131}\text{I}$  در هنگام درمان، توسط TSH تحریک شود (به ادامه مطلب توجه کنید).

**انکوژنها و ژنهای سرکوب‌کننده تومور** کانسره‌های تیروئید منشأ منوکلونال دارند؛ این واقعیت با این نظریه مطابقت دارد که کانسره‌های تیروئید به دنبال بروز موتاسیون‌هایی بوجود می‌آیند که خاصیت تشدید رشد به یک سلول واحد می‌دهند. علاوه بر افزایش سرعت پرولیفراسیون، در بعضی از کانسره‌های تیروئید اختلال آپوپتوز مشاهده می‌شود و ویژگی‌هایی بوجود می‌آیند که خاصیت ته‌اجمی، تولید عروق و متاستاز را افزایش می‌دهند. نئوپلاسمهای تیروئید از نظر برخی تغییرات ژنتیکی تحت بررسی قرار گرفته‌اند؛ ولی شواهد واضحی که نشان‌دهنده ایجاد مرحله به مرحله موتاسیون‌های سوماتیک، طی مراحل پیشرفت از حالت خوش‌خیم به بدخیم باشد، وجود ندارد. از سوی دیگر، بعضی از موتاسیون‌های خاص برای نئوپلاسمهای تیروئید نسبتاً اختصاصی هستند، و بعضی از آنها با طبقه‌بندی بافت‌شناسی تومورها نیز ارتباط دارند (جدول ۱۳-۴۰۵).

سلول‌هایی که در غده تیروئید وجود دارند منشأ بگیرند، از جمله سلول‌های فولیکولی تیروئید، سلول‌های C مولد کلسی‌تونین، لنفوسیت‌ها، و عناصر استرومایی و عروقی، و همچنین تومورهای متاستاتیک از سایر نقاط بدن (جدول ۱۰-۴۰۵ را ببینید). کمیته مشترک سرطان آمریکا (AJCC) یک سیستم مرحله‌بندی را با استفاده از طبقه‌بندی TNM<sup>۱</sup> طراحی کرده است (جدول ۱۲-۴۰۵). چندین سیستم طبقه‌بندی و مرحله‌بندی دیگر نیز وجود دارند که به طور وسیعی بکار می‌روند؛ در بعضی از این سیستم‌ها تأکید بیشتری بر ویژگی‌های بافت‌شناسی یا عوامل خطر ساز (نظیر سن و جنسیت) شده است.

## پاتوژنز و اساس ژنتیکی

**پرتوتابی** مطالعات اولیه در مورد پاتوژنز کانسر تیروئید، بر نقش پرتوتابی خارجی متمرکز شده بود. پرتوتابی سبب شکست‌های کروموزومی شده، و احتمالاً منجر به نوترتیبی ژنتیکی و از بین رفتن ژنهای سرکوب‌کننده تومورها می‌گردد. در گذشته، پرتوتابی خارجی مدیاستن، صورت، سر، و گردن، برای درمان بعضی از بیماریه‌ها، از جمله آکنه، بزرگی تیموس،

کانسرهای پاپیلری یا فولیکولر تیروئید		
مرحله I	هر نوع T، هر نوع Mo	< ۴۵ سال
مرحله II	هر نوع T، هر نوع M1	Mo, No, T1 Mo, No, T2 Mo, No, T3
مرحله III	—	Mo, No, T3
مرحله IVA	—	Mo, N1a, T1 - T3 Mo, N, T4a Mo, N1b, T1 - T3
مرحله IVB	هر نوع T4b	هر نوع Mo, N
مرحله IVC	هر نوع T، هر نوع M1	هر نوع Mo, N
کانسر آناپلاستیک تیروئید		
مرحله IV	تمام بیماران در مرحله IV هستند	
کانسر مدولاری تیروئید		
مرحله I	Mo, No, T1	
مرحله II	Mo, No, T2 یا T3	
مرحله III	Mo, N1a, T3 - T1	
مرحله IVA	Mo, N, T4a Mo, N1b, T1 - T3	
مرحله IVB	Mo, N, T4b	
مرحله IVC	هر نوع T، هر نوع M1	

a. معیارها عبارتند از: T، اندازه و میزان گسترش تومور اولیه ( $1a \geq 1cm$ ;  $1b > 1cm$ ;  $2 \geq 2cm$ ;  $3 \geq 2cm$  یا هر نوع توموری که به بافت نرم اطراف تیروئید یا عضله استرنوتیروئید گسترش یافته باشد؛ T4a، تهاجم به بافت نرم زیرجلدی، حنجره، تراشه، مری، یا عصب راجعه حنجره‌ای؛ T4b، تهاجم به فاسیای پره ورتبرال یا احاطه کردن شریان کاروتید یا عروق مدیاستینال؛ N، عدم درگیری گره‌های لنفاوی منطقه‌ای (No) یا درگیری این گره‌ها (N1a) کمپارتمان مرکزی در سطح IV؛ N1b، کمپارتمان جانبی در سطح II-V، بخش فوقانی مدیاستن یا خلف / اطراف حلق؛ M، عدم متاستاز دوردست (Mo) یا وجود متاستاز دوردست (M1).

سبب می‌شود که این گیرنده تیروزین‌کیناز تحت کنترل سایر عوامل پیش‌برنده درآمده، و در نتیجه گیرنده مذکور بیش از حد تولید شود. در مطالعات مختلف، بازآرایی RET در ۲۰ تا ۴۰٪ موارد PTC مشاهده شده است. شیوع این بازآرایی در تومورهایی که به دنبال انفجار نیروگاه چرنوبیل بوجود آمده‌اند افزایش یافته است. بازآرایی در PTC، همچنین در TRK1 که یکی دیگر از ژنهای تیروزین کیناز است مشاهده شده است. این ژن بر روی کروموزوم 1 قرار دارد. تاکنون ثابت نشده است که تشخیص PTC با بازآرایی RET یا TRK1

همان طور که پیش از این نیز ذکر شده موتاسیونهای فعال‌کننده TSH-R و زیرواحد  $G_{\alpha s}$  با ندول‌هایی که فعالیت خودکار دارند مرتبط هستند. اگرچه این موتاسیونها سبب القای رشد سلول‌های تیروئید می‌شوند، ولی این نوع از ندول‌ها تقریباً همواره خوش‌خیم هستند. فعال شدن مسیر انتقال پیام RET-RAS-BRAF در ۷۰٪ موارد PTC مشاهده می‌شود، هرچند که این موتاسیونها انواع مختلف و ناهمگونی دارند. انواعی از بازآرایی که ژن RET بر روی کروموزوم ۱۰ را درگیر می‌کند،

ژن / پروتئین	نوع ژن	محل کروموزومی	ناهنجاری ژنتیکی	نومور
گیرنده TSH	گیرنده	14q31	موتاسیونهای نقطه‌ای	آدنوم توکسیک، کارسینومهای تمایز یافته
Gα <sub>s</sub>	پروتئین G	20q13.2	موتاسیونهای نقطه‌ای	آدنوم توکسیک، کارسینومهای تمایز یافته
RET/PTC	گیرنده تیروزین کیناز	10q11.2	بازآرایی‌ها PTC1: (inv(10)q11.2;q21) PTC2: (t(10;17)(q11.2;q23)) PTC3: ELE1/TK	PTC (در تومورهای ناشی از پرتوتابی شایع‌تر است)
RET	گیرنده تیروزین کیناز	10q11.2	موتاسیونهای نقطه‌ای	MEN-2، کانسر مدولری تیروئید
BRAF	کیناز MEK	7q24	موتاسیونهای نقطه‌ای، بازآرایی‌ها	ATC، PTC
TRK	گیرنده تیروزین کیناز	1q23-24	بازآرایی‌ها	گوانر مولتی ندولر، کانسر پاپیلری تیروئید
RAS	انتقال پیام P21	NRAS13/2 KRAS12p12/1, HRAS11P15/5	موتاسیونهای نقطه‌ای	کارسینوم فولیکولر تیروئیدی، نوع فولیکولار PTC، آدنوم‌ها
p53	مهارکننده تومور، کنترل سیکل سلولی، آپوپتوز	17p13	موتاسیونهای نقطه‌ای، حذف، جایگزینی	کانسر آناپلاستیک
APC	مهارکننده تومور، ژن پولیپوز آدنوماتوزی کولون	5q21-q22	موتاسیونهای نقطه‌ای	کانسر آناپلاستیک، همچنین با پولیپوز کولون فامیلی همراه است
P16 (MTS1, CDKN2A)	مهارکننده تومور، کنترل سیکل سلولی	9p21	حذفها	کارسینومهای تمایز یافته
P21/WAF	مهارکننده تومور، کنترل سیکل سلولی	6p21.2	بروز بیش از حد	کانسر آناپلاستیک
MET	گیرنده تیروزین کیناز	7q31	بروز بیش از حد	کانسر فولیکولی تیروئید
c-MYC	گیرنده تیروزین کیناز	8q24 12-13	بروز بیش از حد	کارسینوم تمایز یافته
PTEN	فسفاتاز	10q23	موتاسیونهای نقطه‌ای	PTC در سندرم Cowden (هامارنومهای متعدد، تومورهای پستان، پولیپهای گوارشی، تومورهای تیروئید)
CTNNB1	βکاتنین	3p22	موتاسیونهای نقطه‌ای	کانسر آناپلاستیک
فقدان هتروزیگوتی (LOH)	مهارکننده‌های تومور؟	3p, 11q13 سایر لکوس‌ها	حذفها	کارسینومهای تمایز یافته تیروئید، کانسر آناپلاستیک

ژن / پروتئین	نوع ژن	محل کروموزومی	ناهنجاری ژنتیکی	تومور
PAX8-PPAR $\gamma$	فاکتور نسخه‌برداری	(2,3)(q13,p25)	جابجایی	آدنوم یا کارسینوم فولیکولر
	چسبندگی گیرنده			نوع نادر PTC فولیکولار
	هسته‌ای			

اختصارات: TSH، هورمون محرک تیروئید؛  $G\alpha$ ، زیر واحد آلفای تحریک‌کننده پروتئین RET، پروتئین نوآرایی شده در حین ترانس‌فکسیون؛ PTC، کانسر باپیلری تیروئید؛ TRK، گیرنده تیروزین کیناز؛ RAS، پروتئین نوآرایی شده در موش صحرایی؛ p53، ژن سرکوبگر تومور؛ MET، پروتئین نوآرایی شده (گیرنده فاکتور رشد هیپوتاتیسی)؛ c-MYC، همولوگ سلولی پروتئین نوآرایی شده ویروس میلویتوماتوز؛ PTEN، همولوگ فسفاتاز و تنسین؛ APC، پولیپوز آدنوماتوزی کولون؛ MTS، سرکوبگر تومور متعدد؛ CDKN2A، مهارکننده کیناز وابسته به سیکلین 2A؛ P21، سرکوبگر تومور؛ WAF، نوع وحشی قطعه فعال شده GPCR، گیرنده جفت شده با پروتئین G؛ ELE1/TK، ژن ele1 فعال‌کننده RET/تیروزین کیناز؛ MEN2، نئوپلازی متعدد اندوکراین؛ PAX8، فاکتور نسخه‌برداری قلمرو زوج؛ PPAR $\gamma$ ، گیرنده 1/1 فعال شده به وسیله تکثیرکننده پراکسی زوم؛ BRAF، همولوگ v-raf، B1، MEK، کیناز میتوز تنظیم شده با سگنال خارج سلولی.

می‌کند، در حدود دوسوم ATC ها رخ می‌دهد، ولی در PTC یا FTC وجود ندارد. موتاسیونهای ژن سرکوب کننده تومور P53 نیز نقش مهمی در ایجاد ATC بازی می‌کند. از آنجا که P53 اهمیت زیادی در چرخه حیات سلول، ترمیم DNA و آپوپتوز دارد، فقدان آن می‌تواند سبب ایجاد سریع بی‌ثباتی ژنتیکی و نیز پاسخ ضعیف به درمان شود (فصل ۱۰۲۴)؛ جدول ۱۳-۴۰.

نقش روش‌های تشخیصی مولکولی در کنترل بالینی سرطان تیروئید، تحت بررسی است. در واقع، آنالیزهای جهش‌های خاص ممکن است به طبقه‌بندی، پیش‌آگهی یا انتخاب درمان کمک کنند، گرچه موتاسیونهای BRAF V600E موجب مهار جذب ید توسط سلول‌های توموری می‌شود، اما هیچ یافته روشنی وجود ندارد که نشان دهد این اطلاعات در تصمیم‌گیری بالینی اثرگذار هستند. در مطالعات مختلف میزان عود در آن دسته از مبتلایان به PTC که از نظر جهش BRAF مثبت هستند، بیش از سایرین گزارش شده است، اما تاثیر آن بر میزان بقا مشخص نیست. توالی‌یابی سرطان تیروئید به عنوان بخشی از پروژه اطلس ژنوم سرطان (TCGA) احتمالاً منجر به ارائه تقسیم‌بندی‌های جدید براساس ناهنجاری‌های مولکولی مشاهده شده در تومورها می‌شود.

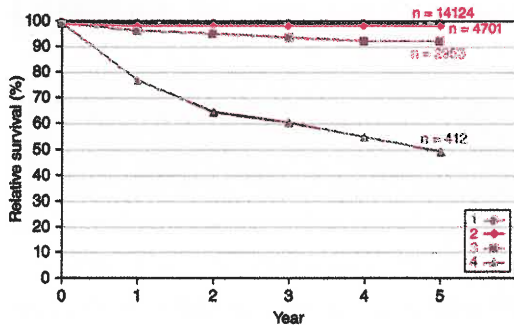
در صورتی که MTC با نئوپلازی متعدد اندوکراین (MEN) نوع 2 همراه باشد، یک موتاسیون ارثی در ژن RET به همراه خواهد داشت. برخلاف بازآرایی RET که در

برای تعیین پیش‌آگهی یا نحوه پاسخ به درمان مفید باشد. موتاسیونهای BRAF V600E ظاهراً شایع‌ترین تغییر ژنتیک در PTC هستند. این موتاسیونها، کینازی را فعال می‌کنند که آبشار پروتئین کیناز MAP فعال شده توسط میتوزن (MAPK) را تحریک می‌نماید. موتاسیونهای RAS نیز که آبشار MAPK را تحریک می‌کنند، در حدود ۲۰ تا ۳۰٪ نئوپلاسمهای تیروئید (KRAS>HRAS>NRAS)، از جمله PTC و FTC یافت می‌شوند. جالب آنکه، موتاسیونهای RET، BRAF و RAS به ندرت در یک تومور رخ می‌دهند، و این نشان می‌دهد که فعال شدن آبشار MAPK، صرف نظر از مرحله‌ای که فعالیت آبشار از آن آغاز می‌شود، برای ایجاد تومور ضروری است.

موتاسیونهای RAS نیز در کانسره‌های FTC رخ می‌دهند. به علاوه، شکلی از نوتریبی فاکتور نسخه‌برداری تکاملی تیروئید PAX8 با گیرنده هسته‌ای PPAR $\gamma$ ، در درصد قابل ملاحظه‌ای از FTC ها شناسایی شده است. به طور کلی ۷۰ درصد از سرطان‌های فولیکولر با جهش و بازآرایی ژنتیکی همراه هستند. فقدان حالت هتروزیگوتی 3p یا ۱۱q که با حذفی در ژنهای سرکوب کننده تومورها مطابقت دارد، نیز در FTCها شایع است.

اکثر موتاسیونهایی که در کانسره‌های تمایز یافته تیروئید مشاهده می‌شوند، در کانسره‌های ATC نیز شناسایی شده‌اند. موتاسیونهای BRAF در ۵۰ درصد از ATCها مشاهده شده‌اند. موتاسیونهای CTNNB1، که  $\beta$  کاتنین را کدگذاری





**شکل ۱۲-۴۰۵** میزان بقای بیماران مبتلا به مراحل مختلف سرطان پاپیلاری.

دارند؛ به نحوی که میزان بقای بیماران شبیه به طول عمر موردانتظار می‌باشد (**شکل ۱۲-۴۰۵**). میزان مرگومیر بیماران در مرحله IV به نحو قابل توجهی افزایش می‌یابد، به ویژه زمانی که متاستازهای دوردست داده باشد (مرحله IVC)، ولی این گروه تنها حدود ۱٪ کل بیماران را تشکیل می‌دهند. نحوه درمان PTC در زیر تشریح شده است.

**کانشر فولیکولر** میزان بروز FTC در نقاط مختلف جهان تفاوت‌های گسترده‌ای دارد. این بیماری در مناطقی که دچار فقر ید هستند شایع‌تر است. در حال حاضر FTC تنها مسئول ۵ درصد از سرطان‌های تیروئیدی است که در ایالات متحده تشخیص داده می‌شوند. تشخیص FTC به‌وسیله FNA مشکل است، چون افتراق بین نتوپلاسمهای فولیکولر خوش‌خیم و بدخیم، تا حد زیادی به وجود شواهد مبنی بر تهاجم به عروق، اعصاب، یا ساختمانهای مجاور بستگی دارد. FTC تمایل به انتشار از طریق همتاوتن دارد؛ این امر سبب پیدایش متاستازهایی در استخوان، ریه، و دستگاه اعصاب مرکزی می‌گردد. میزان مرگومیر ناشی از FTC بیشتر از PTC است، این امر تا حدی بدین سبب است که گروه بیشتری از این بیماران در مرحله IV بیماری تشخیص داده می‌شوند. ویژگی‌هایی که دلالت بر پیش‌آگهی ضعیف می‌کنند عبارت‌اند از وجود متاستازهای دوردست، سن بیشتر از ۵۰

PTC دیده می‌شود، موتاسیون‌هایی که در MEN-2 دیده می‌شوند موتاسیونهای نقطه‌ای بوده و سبب القای فعالیت سرشتی تیروزین‌کیناز می‌شوند (**فصل ۴۰۸**). قبل از بروز MTC، هیپرپلازی سلول‌های C رخ می‌دهد؛ این مسأله نشان می‌دهد که یک «ضربه ثانویه» که هنوز ناشناخته مانده است منجر به تغییر شکل و ماهیت سلول‌ها می‌شود. نوعی از MTC تک‌گیر دارای موتاسیونهای سوماتیکی است که باعث فعال شدن RET می‌شوند.

### کانشس تیروئید خوب تمایز یافته

**کانشر پاپیلری** PTC شایع‌ترین نوع کانشر تیروئید است که ۷۰ تا ۹۰٪ بدخیمیهای خوب تمایز یافته تیروئید را تشکیل می‌دهد. PTC میکروسکوپی در حدود ۲۵٪ از غده‌های تیروئیدی که از موارد اتوپسی بدست آمده‌اند مشاهده می‌شود، ولی اکثر این ضایعات بسیار کوچک بوده (در حد چند میلی‌متر) و اهمیت بالینی ندارند. ویژگیهای مشخص سیتولوژی PTC به تشخیص آن پس از FNA یا رزکسیون جراحی کمک می‌کنند. این ویژگیها عبارت‌اند از اجسام پساموما، هسته‌های شکافدار با نمای "orphan-Annie" که بعلت وجود هستکهای بزرگ ایجاد می‌شود، و تشکیل ساختمانهای پاپیلری.

PTC تمایل به درگیری چندکانونی داشته و همچنین تمایل به تهاجم موضعی در داخل غده تیروئید، همچنین تهاجم از طریق کپسول تیروئید به داخل ساختمانهای مجاور آن در گردن دارد. این تومور ترجیحاً از طریق دستگاه لنفاتیک انتشار می‌یابد، ولی مخصوصاً به ریه و استخوان نیز از طریق جریان خون متاستاز می‌دهد. بعلت رشد نسبتاً آرام تومور، ممکن است حجم قابل‌ملاحظه‌ای از متاستازهای ریوی بوجود آیند، در حالی که گاهی نشانه‌های چندان زیادی مشاهده نمی‌شوند. پیش‌آگهی انتشار این تومور به غدد لنفاوی مورد بحث است. درگیری غدد لنفاوی به‌وسیله کانشر تیروئید ممکن است بخوبی قابل تحمل باشد، ولی احتمالاً خطر عود بیماری و میزان مرگومیر را به‌ویژه در بیماران مسن افزایش می‌دهد. مرحله‌بندی PTC به‌وسیله سیستم TNM در جدول ۱۲-۴۰۵ ارائه شده است. اکثر موارد کانشرهای پاپیلاری در مراحل اولیه تشخیص داده می‌شوند (بیش از ۸۰٪ موارد در مراحل I یا II) و پیش‌آگهی عالی



به منظور تعیین سطح مطلوب مهار TSH انجام نشده است. سرکوب TSH را باید با توجه به خطر عود در هر بیمار تعیین کرد. میزان سرکوب TSH با گذشت زمان و با توجه به نتیجه آزمایش خون و تصویربرداری بیمار (که می تواند نشان دهنده از بین رفتن بیماری یا باقی ماندن و عود آن باشد) تنظیم می شود. در بیمارانی که خطر عود بیماری کم است، سطح TSH را باید تا حد پایین ولی قابل اندازه گیری مهار نمود ( $0.1-0.5 \text{ IU/L}$ ). اگر آزمایش های متعاقب نشانه ای از بیماری را نشان ندهند می توان سطح TSH هدف را تا نیمه پایینی محدوده نرمال افزایش داد. در مواردی که خطر عود بیماری زیاد است و یا متاستاز شناخته شده وجود دارد، نگه داشتن سطح TSH در محدوده کمتر از  $0.1 \text{ mIU/L}$  توصیه می شود، البته در صورتی که کنترااندیکاسیون قوی برای تیروتوکسیکوز خفیف وجود نداشته باشد. در این حالت نیز سطح  $T_4$  غیرمتصل باید اندازه گیری شود تا از درمان بیش از حد جلوگیری به عمل آید.

### درمان با ید رادیواکتیو

پس از تیروئیدکتومی تقریباً کامل، معمولاً مقدار زیادی از بافت تیروئید (به ویژه در کف تیروئید و اطراف غدد پاراتیروئید) باقی می ماند. پس از جراحی پرتوتابی به باقی مانده تیروئید موجب نابودی باقی مانده بافت طبیعی تیروئید می شود؛ این امر استفاده از اندازه گیری  $Tg$  و اسکن ید رادیواکتو برای پیگیری طولانی مدت را فراهم می آورد. علاوه بر این سرطان های به خوبی تمایز یافته تیروئید معمولاً ید رادیواکتیو را جذب می کنند، گرچه کارآیی آنها در این زمینه به اندازه سلول های فولیکولی تیروئید نیست. جذب ید رادیواکتیو عمدتاً به وسیله بیان NIS مشخص می شود؛ جذب ید با TSH تحریک می شود، لذا نیازمند بیان TSH-R است. مدت زمان فعالیت رادیواکتیو به میزان باقی ماندن فعالیت های تمایز یافته ای مانند احتباس و آلی سازی ید در تومور بستگی دارد. در کسانی که دچار متاستاز دوردست هستند می تواند سلول های توموری باقی مانده را از بین ببرد.

سال، اندازه تومور اولیه  $< 4 \text{ cm}$ ، بافت شناسی با سلول هرتل، و وجود تهاجم قابل ملاحظه عروقی.

### درمان کانسر تیروئید خوب تمایز یافته

#### جراحی

تمام کانسرهای خوب تمایز یافته تیروئید باید تحت اکسیژون جراحی قرار گیرند. علاوه بر خارج کردن ضایعه اولیه، به کمک جراحی می توان تشخیص بافت شناسی و مرحله بندی بیماری را به طور دقیق انجام داد. همچنین مشاهده بیماری چندکانونی در لوب طرف مقابل شایع است. لازم است پیش از جراحی در تمامی بیماران غدد لنفاوی کمپارتمان های مرکزی و جانبی گردن از لحاظ وجود آدنوپاتی ارزیابی شود؛ چرا که در صورت وجود آدنوپاتی می توان از آنها FNA تهیه کرده و هنگام جراحی آنها را خارج کرد. نشان داده شده است که در اکثر قریب به اتفاق موارد تیروئیدکتومی تقریباً کامل میزان عود را در تمامی بیماران به جز مبتلایان به تومورهای  $T1a (\leq 1 \text{ cm})$  کاهش می دهد. اگر نتیجه سیتولوژی تشخیص سرطان تیروئید باشد، باید جراحی دوطرفه انجام داد. در صورتی که پس از لوبکتومی و در بررسی های پاتولوژیک بدخیمی یافت شود، جراحی تکمیلی انجام شود مگر اینکه تومور از نوع  $T1a$  یا از نوع سرطان فولیکولی با حداقل تهاجم باشد. در بیمارانی که در معرض خطر بالایی قرار دارند، در صورت لزوم، جراحی دوطرفه امکان پایش سطح  $Tg$  سرم و تجویز ید رادیواکتیو (به منظور از بین بردن باقیمانده بافت سرطانی و درمان متاستازهای ید - دوست) را فراهم می آورد. بنابراین روش تیروئیدکتومی تقریباً کامل تقریباً برای تمام بیماران ترجیح داده می شود؛ میزان بروز عوارض این روش در صورتی که جراح تجربه زیادی داشته باشد به نحو قابل قبولی کم خواهد بود.

### درمان با سرکوب TSH

چون اکثر تومورها به TSH پاسخ می دهند، مهار TSH به وسیله لووتیروکسین یکی از درمان های عمده کانسر تیروئید محسوب می شود. با اینکه مهار TSH به وضوح فواید درمانی به همراه دارد، هیچ مطالعه آینده نگری

**موارد استفاده** درمان با ید رادیواکتیو در همه بیماران سودمند نیست. در بیمارانی که در مرحله I قرار داشته و تومور  $T1 \leq 2\text{cm}$  محدود به تیروئید دارند، ید رادیواکتیو کاهش عود و افزایش بقا را در پی ندارد. با این حال در بیمارانی که در معرض خطر بالاتری قرار دارند (تومورهای بزرگ، انواع تهاجمی‌تر سرطان پاپیلاری، تومور دارای تهاجم عروق، وجود متاستازهای گسترده در غده لنفاوی) ید رادیواکتیو میزان عود را کاهش داده و ممکن است افزایش بقا را در پی داشته باشد.

**تخریب تیروئید و درمان با  $^{131}\text{I}$**  همان طور که در بالا به آن اشاره شد، تصمیم‌گیری در مورد استفاده از  $^{131}\text{I}$  برای تخریب تیروئید باید با روش‌های جراحی هماهنگ باشد؛ زیرا تاثیر تخریب بوسیله مواد رادیواکتیو زمانی که مقدار اندکی از بافت تیروئید سالم باقی مانده باشد بسیار بیشتر خواهد بود. تجویز ید رادیواکتیو پس از تخلیه ید بدن بیمار (پیروی بیمار از رژیم کم ید به مدت  $2 < 1$  هفته) صورت می‌گیرد، علاوه بر این لازم است در زمان تجویز، سطح TSH سرم نیز بالا باشد تا جذب ایزوتوپ به درون باقیمانده بافت سالم و توموری تحریک شود. برای بالا بردن سطح TSH هر رویکرد وجود دارد. در روش اول تجویز هورمون تیروئید برای بیمار متوقف می‌شود که در نتیجه TSH درون‌زاد ترشح می‌شود؛ ایده‌آل سطح TSH سرم در زمان درمان با  $^{131}\text{I}$  بیش از  $25\text{mIU/L}$  است. یک روش معمول عبارت است از تجویز  $25\mu\text{g}$  لیوتایونین ( $2$  یا  $4$  بار در روز) به مدت چندین هفته پس از جراحی و سپس قطع هورمون تیروئید به مدت  $2$  هفته است. در یک روش دیگر،  $0.9\text{mg}$  TSH نوترکیب انسانی (rh TSH) در دو روز متوالی به بیمار تزریق می‌شود بعد از گذشت  $24$  ساعت از تزریق دوم،  $^{134}\text{I}$  تجویز می‌شود. بیمار می‌تواند همچنان لووتیروکسین دریافت کرده و یوتیروئید باقی بماند. میزان تخریب پایدار در هر دو روش یکسان است.

می‌توان پیش از درمان با اسکن تیروئید بوسیله  $^{131}\text{I}$  ( $111-185\text{MBq}$  [ $3-5\text{mCi}$ ]) یا  $^{123}\text{I}$  ( $74\text{MBq}$  [ $2\text{mCi}$ ]) مقدار بافت باقی‌مانده را مشخص کرده و دوز مورد نیاز برای تخریب را محاسبه کرد. به دلیل

نگرانی‌هایی که در مورد «کاهش حساسیت به ماده رادیواکتیو<sup>۱</sup>» وجود دارد (و اختلالاتی که این پدیده برای درمان پدید می‌آورد)، پزشکان ترجیح می‌دهند. از اسکن پیش از درمان با  $^{131}\text{I}$  خودداری کند و از  $^{123}\text{I}$  استفاده کنند یا مستقیماً بدون اسکن درمان را آغاز کنند؛ مگر اینکه پزشک تصور کند که اطلاع از مقدار بافت باقی‌مانده ممکن است نوع درمان را تغییر دهد یا شک به متاستاز دوردست وجود داشته باشد. در ایالات متحده دوزهای تا  $6475\text{MBq}$  ( $175\text{mCi}$ ) را می‌توان در بیشتر مراکز بدون نیاز به بستری دریافت کرد. دوز تجویز شده به مورد استفاده از آن بستگی دارد به صورتی که از دوزهای پایین‌تر  $2775-1850\text{MBq}$  ( $75-50\text{mCi}$ ) برای تخریب بافت باقی مانده استفاده می‌شود و از دوزهای بالا  $5500-3700\text{MBq}$  ( $150-100\text{mCi}$ ) به عنوان درمان کمکی در مواردی که بیماری ممکن است هنوز باقی مانده باشد، استفاده می‌شود. پس از درمان با ید رادیواکتیو می‌توان بوسیله WBC جذب  $^{131}\text{I}$  در بافت باقی مانده را تایید کرده و موارد احتمالی متاستاز را تشخیص داد.

**پیگیری به کمک اسکن تیروئید تمام بدن و اندازه‌گیری تیروگلوبولین** تیروگلوبولین سرم یک نشانگر حساس برای تشخیص سرطان تیروئید باقی مانده و یا موارد عود آن است که از آن پس از برداشتن بافت توموری بوسیله جراحی و تخریب بافت باقی‌مانده استفاده می‌شود. با این حال روش‌های جدیدتر اندازه‌گیری Tg در مقایسه با روش‌های قدیمی‌تر که شما می‌توانستند مقادیر  $\text{ng/mL}$  و بیشتر را تشخیص دهند حساسیت بالایی داشته و می‌توانند مقادیری به کوچکی  $0.1\text{ng/mL}$  را تشخیص دهند و بدین ترتیب تعداد بیمارانی که واقعاً سطح Tg سرمی آنها غیرقابل اندازه‌گیری است کاهش می‌یابد. از آنجا که اکثر قریب به اتفاق موارد عود سرطان پاپیلاری تیروئید در غدد لنفاوی گردنی است، لازم است  $6$  ماه پس از تخریب تیروئید، از گردن بیمار تصویر سونوگرافی تهیه شود. در این موارد حساسیت سونوگرافی بیشتر از WBS است.

در بیماران کم‌خطر که پس از تخریب تیروئید هیچ

داشته باشد (مانند متاستازهای ستون مهره‌ها).

**درمان‌های بالقوه جدید** مهارکننده‌های کیناز به عنوان وسیله‌ای که می‌توانند مسیرهای فعال در سرطان تیروئید را هدف قرار دهند (مانند مسیرهای RAS, EGFR, BRAF و آنژیوژنز) مورد بررسی قرار گرفته‌اند. یک کارآزمایی چند مرکزی شاهددار و تصادفی شده، تأثیر داروی سورافنیب (مهارکننده تعدادی از کینازها) را در ۴۱۷ بیمار مبتلا به سرطان پیش‌رونده و متاستاتیک تیروئید مورد بررسی قرار داده است و دو برابر شدن میزان بقای بدون پیشرفت بیماری و رسیدن آن به ۱۰/۸ ماه را در گروه تحت درمان در مقایسه با گروهی که داروما دریافت کرده بودند گزارش شده است. در حال حاضر کارآزمایی‌هایی در حال انجام است که در آنها تأثیر پروتکل‌های درمانی حاوی مهارکننده‌های کیناز (یا تأثیر دیگر رویکردها) بر افزایش کارایی و جذب ید رادیواکتیو تحت بررسی است.

## کanser آناپلاستیک و سایر اشکال کانسر تیروئید

**کanser آناپلاستیک تیروئید** همانگونه که قبلاً ذکر شد، ATC یک کانسر با درجه تمایز ضعیف و مهاجم است. پیش‌آگهی این بیماری ضعیف بوده و اکثر بیماران ظرف ۶ ماه پس از تشخیص خواهند مرد. بعلت ویژگی عدم تمایز این تومورها، جذب ید رادیواکتیو توسط آنها معمولاً ناچیز است، ولی در صورتی که مقدار کمی نیز خاصیت جذب داشته باشند می‌توان از ید رادیواکتیو برای درمان آنها سود جست. تلاش برای شیمی‌درمانی این تومورها با داروهای مختلفی انجام شده است، از جمله آنتراسایکلین‌ها و پاکلیتاکسل؛ ولی این تلاش‌ها معمولاً بی‌نتیجه است. در صورتی که این تومورها به رادیوتراپی با اشعه خارجی پاسخ دهند می‌توان از این روش برای درمان آنها استفاده کرد.

**لنفوم تیروئید** لنفوم غده تیروئید غالباً در زمینه تیروئیدیت هاشیموتو بروز می‌کند. در صورت مشاهده یک توده تیروئیدی که به سرعت رشد می‌کند باید به این تشخیص شک کرد. لنفوم منتشر با سلول بزرگ، شایع‌ترین

شاهد بالینی دال بر باقی‌ماندن بیماری وجود نداشته باشند و سطح پایه Tg نیز هم‌زمان با مصرف لووتیروکسین کمتر از ۱ ng/mL باشد، نیازی به WBS نیست و باید ۶-۱۲ ماه پس از تخریب تیروئید، سطح Tg را پس از تحریک آن با TSH نوترکیب انسانی اندازه گرفت. در صورتی که سطح تحریک شده Tg پایین ( $< 1 \text{ ng/mL}$ ) یا غیرقابل تشخیص باشد (حالت ایده‌آل) خطر عود ۵ ساله کمتر از ۵ درصد خواهد بود. بر پایه داده‌های جدید، در صورتی که سطح پایه Tg بیمار در روش‌های حساس غیرقابل تشخیص باشد و نبود آنتی‌بادی‌های ضد Tg نیز ثابت شده باشد، ممکن است بتوان از تحریک Tg بوسیله rhTSH صرف‌نظر کرد. این بیماران را می‌توان با اندازه‌گیری سطح غیر تحریک شده Tg (هر ۶ تا ۱۲ ماه) و در موارد لزوم با انجام سونوگرافی تحت پیگیری قرار داد.

از WBS در موارد زیر استفاده می‌شود، بیمارانی که متاستازهای جاذب ید دارند؛ یا کسانی که سطح Tg آنها افزایش یافته و نتیجه سونوگرافی CT قفسه‌سینه و تصویربرداری مقطعی ازگردن آنها منفی است و ممکن است نیازمند درمان بیشتر با  $^{131}\text{I}$  باشند. علاوه بر این بیشتر صاحب‌نظران درمان با ید رادیواکتیو را برای کسانی که نتیجه اسکن آنها منفی بوده و Tg مثبت دارند ( $5-10 \text{ ng/mL}$ ) توصیه می‌کنند؛ چرا که دوز بالای  $^{131}\text{I}$  برای بسیاری از این افراد فواید درمانی در پی خواهد داشت. استفاده از فرآورده‌های rhTSH در چنین بیمارانی به منظور درمان بیماری متاستاتیک مورد تأیید FDA نیست و باید از رویکرد سنتی (قطع هورمون تیروئید) پیروی کرد.

در این روش باید داروی بیمار را از لووتیروکسین ( $T_4$ ) به لیوتیرونین ( $T_5$ ) که سرعت پاکسازی بیشتری دارد تغییر داد؛ بدین ترتیب سطح TSH سریع‌تر افزایش می‌یابد. هرگاه برای بیمار  $^{131}\text{I}$  تجویز شود، WBS استاندارد طلایی برای تشخیص متاستازهای جاذب ید است.

علاوه بر ید رادیواکتیو، از رادیوتراپی با اشعه خارجی نیز برای درمان برخی از ضایعات متاستاتیک استفاده می‌شود؛ بویژه زمانی که این ضایعات منجر به درد استخوانی شده باشند یا احتمال آسیب نورولوژیک وجود

نوع لنفوم تیروئید است. در بیوپسی، ورقه‌هایی از سلول‌های لنفوئید مشاهده می‌شوند که افتراق آنها از کانسر سلول کوچک ریه یا ATC مشکل است. این تومورها غالباً حساسیت زیادی به پرتوتابی خارجی دارند. باید از رزکسیون جراحی به‌عنوان درمان اولیه خودداری کرد، چون اینکار ممکن است سبب انتشار بیماری شود که در غیر این صورت محدود به غده تیروئید باقی می‌ماند. در صورتی که مرحله‌بندی نشان‌دهنده وجود بیماری در خارج از غده تیروئید باشد، درمان باید براساس نحوه درمان سایر اشکال لنفوم ادامه پیدا کند (فصل ۱۳۴).

### کارسینوم مدولری تیروئید

MTC ممکن است به‌صورت تک‌گیر یا فامیلی بروز کند. این تومور حدود ۵ درصد کانسرهای تیروئید را تشکیل می‌دهد. سه شکل فامیلی از MTC وجود دارد: MEN-2A، MEN-2B و MTC فامیلی بدون سایر ویژگی‌های MEN (فصل ۴۰۸). در کل، MTC در MEN-2B تهاجمی‌تر از MEN-2A است، و همچنین MTC فامیلی از MTC تک‌گیر خاصیت تهاجمی بیشتری دارد. افزایش کلسی‌تونین سرم نشان‌دهنده باقی‌ماندن بیماری یا عود آن است. معقول این است که تمام بیماران مبتلا به MTC از نظر موتاسیونهای RET آزمایش شوند؛ همچنین در افرادی که دارای این موتاسیونها هستند باید مشاوره ژنتیک و آزمایش اعضای خانواده صورت گیرد.

درمان MTC عمدتاً جراحی است. برخلاف تومورهایی که از سلول‌های فولیکولی تیروئید مشتق شده‌اند، این تومورها یُد رادیواکتیو را جذب نمی‌کنند. رادیوتراپی خارجی و شیمی‌درمانی می‌تواند به تسکین بیمارانی که مبتلا به بیماری پیشرفته می‌باشند کمک کند (فصل ۴۰۸).

### رویکرد به بیمار:

#### بیمار دارای یک ندول تیروئید

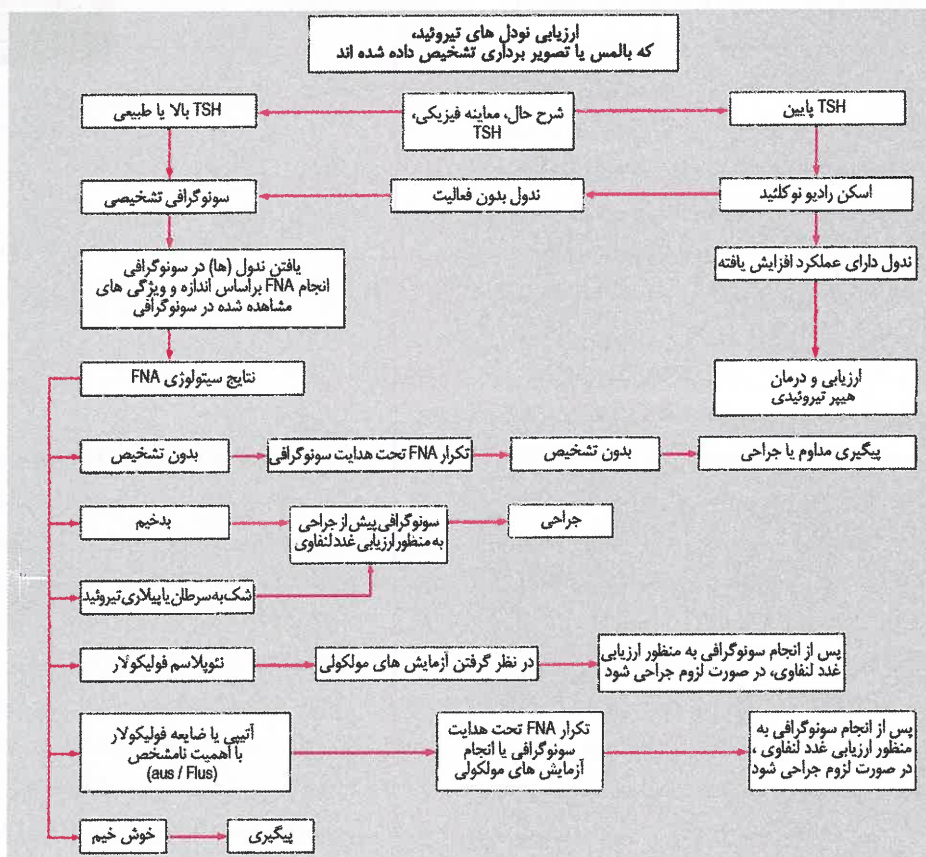
ندول‌های قابل لمس تیروئیدی تقریباً در ۵٪ بالغین یافت می‌شوند، اگرچه میزان شیوع آنها در نقاط مختلف جهان تفاوت‌های چشمگیری دارد. با توجه به شیوع زیاد این حالت، پزشکان در هنگام معاینه بالینی یا در تصویرهایی

که برای دیگر مقاصد گرفته شده‌اند (مانند سونوگرافی کاروتید و MRI مهره‌های گردن) به‌طور شایعی با ندول‌های تیروئید مواجه می‌شوند. هدف اصلی از ارزیابی ندول‌های تیروئید، انجام یک روش دارای هزینه - اثربخشی مناسب برای تشخیص گروه کوچکی از این بیماران است که ضایعات بدخیم دارند.

شیوع این ندول‌ها در مناطق دچار کمبود ید، در زن‌ها، و افراد مسن‌تر بیشتر است. اکثر ندول‌های قابل لمس بیش از یک سانتی‌متر قطر دارند، ولی قابلیت لمس یک ندول بستگی به محل آن در داخل غده (سطحی یا عمقی)، آناتومی گردن بیمار، و مهارت فرد معاینه‌کننده دارد. به کمک روش‌های حساس‌تر تشخیصی، نظیر CT، سونوگرافی تیروئید و مطالعات آسیب‌شناسی، در بیش از ۵۰٪ موارد می‌توان در غده تیروئید افراد بالای ۵۰ سال، ندول‌های تیروئید را مشاهده کرد. این یافته‌های اتفاقی سبب شده است که اختلاف نظر بیشتری درباره نحوه تشخیص ندول‌ها و اینکه کدام ندول‌ها نیاز به بررسی بیشتری دارند ایجاد شود.

یک رویکرد برای ارزیابی ندول‌های منفرد در شکل ۱۳-۴۰۵ ارائه شده است. در اکثر بیماران مبتلا به ندول‌های تیروئید، تست‌های عملکرد تیروئید طبیعی است. به هر حال، عملکرد تیروئید را باید با اندازه‌گیری سطح TSH ارزیابی کرد، چون ممکن است سطح TSH بعلت وجود یک یا چند ندول خودمختار، مهار شده باشد. اگر TSH مهار شده باشد، باید اسکن رادیونوکلئید انجام شود تا مشخص گردد که ندول تیروئید گرم است یا سرد؛ چون در ندول‌هایی که میزان جذب یُد زیاد است تقریباً هیچ‌گاه بدخیمی رخ نمی‌دهد و FNA ضرورتی ندارد. در غیر این صورت، به سه دلیل سونوگرافی، باید اولین قدم در ارزیابی ندول تیروئید باشد. (۱) سونوگرافیتشخیصی ندولی که در معاینه لمس شده را تأیید می‌کند. در حدود ۱۵٪ از ندول‌هایی که در معاینه لمس می‌شوند، در تصویربرداری دیده نمی‌شوند، و به همین دلیل نیازی به بررسی بیشتر ندارند. (۲) همچنین سونوگرافی امکان وجود ندول‌های دیگری که در لمس تشخیص داده نشده‌اند را نیز بررسی می‌کند؛ این ندول‌ها ممکن است با توجه به اندازه و ویژگی‌های آنها کاندیدایی FNA باشند.





**شکل ۱۳-۴۰۵** نحوه رویکرد به بیماری که یک ندول تیروئیدی دارد. برای جزئیات بیشتر به متن و منابع ذکر شده رجوع کنید. + حدود یک سوم ندول ها، کیستیک و یا مخلوط کیستی توپر هستند. US = اولتراسوند.

توسط پزشک مجرب انجام شده و توسط سیتوپاتولوژیست با تجربه تفسیر شود، حساسیت بالایی دارد. این تکنیک علی الخصوص در تشخیص PTC بسیار مفید است. با این حال افتراق بین ضایعات بدخیم و خوش خیم معمولاً با استفاده از سیتولوژی به تنهایی ممکن نیست.

در چند مطالعه بزرگ، بیوپسی های FNA یافته های زیر را نشان داده اند: ۶۵٪ موارد خوش خیم، ۵٪ موارد بدخیم یا مشکوک به بدخیمی، ۱۰٪ موارد امکان تشخیص از روی نمونه ها وجود نداشته و یا نمونه ها برای تشخیص ناکافی بوده اند و در ۲۰٪ موارد نامشخص.

۳) سونوگرافی ویژگی های ندول را مشخص می کند؛ این ویژگی ها به همراه اندازه ندول تصمیم گیری درباره انجام یا عدم انجام FNA را تسهیل می کنند.

رهنمودهای شاهد محور منتشر شده توسط انجمن تیروئید آمریکا و انجمن اندوکرینولوژی بالینی آمریکا با توجه به اندازه و ویژگی های سونوگرافی ندول توصیه هایی در خصوص انجام FNA ارائه می دهند. با توجه به این رهنمودها اگر ویژگی های ندول در سونوگرافی مشکوک باشد، انجام FNA در ندول هایی با اندازه کوچکتر نیز توصیه می شود. FNA که بهتر است تحت هدایت سونوگرافی انجام شود، به ویژه هنگامی که



گیرنده‌های هسته‌ای ویژه عمل می‌کنند و جنبه‌های مختلف پاسخ فیزیولوژیک به استرس، فشارخون و هموستاز الکترولیت‌های بدن را تنظیم می‌نمایند. پیش‌سازهای آندروژنی غده فوق‌کلیه در گنادها و سلول‌های هدف محیطی به استروئیدهای جنسی تبدیل می‌شوند که از طریق گیرنده‌های هسته‌ای آندروژن‌ها و استروژن‌ها عمل می‌کنند. اختلالات قشر غده فوق‌کلیه با کاهش یا افزایش ترشح یک یا چند هورمون، از سه گروه عمده هورمون‌های کورتیکواستروئیدی مشخص می‌گردند. کمبود هورمون‌ها می‌تواند به علت اختلالات اثری غدد یا اختلالات آنزیمی، یا به علت تخریب غده هیپوفیز یا غده فوق‌کلیه در اثر اختلالات خودایمنی، عفونت، انفارکتوس یا پدیده‌های درمان‌زاد مانند جراحی یا سرکوب هورمونی روی دهد. افزایش تولید هورمون‌ها به علت وجود نئوپلاسم‌های تولیدکننده ACTH در هیپوفیز یا سلول‌های نورواندوکراین (تولید نابجای ACTH) یا به علت افزایش تولید گلوکوکورتیکوئیدها، مینرالوکورتیکوئیدها یا پیش‌سازهای آندروژن توسط ندول‌های غدد فوق‌کلیه رخ می‌دهد. ندول‌های غدد فوق‌کلیوی به طور فزاینده در تصویربرداری شکمی انجام شده به دلایل دیگر به طور اتفاقی کشف می‌شوند.

### آناتومی و تکامل غدد فوق‌کلیوی

غدد فوق‌کلیوی طبیعی هر کدام ۶ تا ۱۱ گرم وزن دارند. این غدد بالای کلیه‌ها قرار داشته، منبع خون‌رسانی خاص خود را دارند. جریان خون ابتدا به ناحیه زیر کپسولی غدد می‌رسد و سپس به ترتیب از ناحیه خارجی قشر غدد فوق‌کلیوی یعنی زونا گلوبمرولوزا به قسمت میانی یعنی زونا فاسیکولاتا و سپس به ناحیه داخلی زونا رتیکولاریس و در نهایت به مدولای غدد فوق‌کلیوی جریان می‌یابد. ورید فوق‌کلیوی راست مستقیماً به ورید اجوف تحتانی تخلیه می‌شود اما ورید فوق‌کلیوی چپ به ورید کلیوی چپ می‌ریزد.

طی اوایل دوره تکامل روانی، غدد فوق‌کلیوی از ستیغ ادراری - تناسلی منشأ می‌گیرند و سپس در هفته ۶ بارداری از گنادها و کلیه‌ها جدا می‌شوند. همزمان با تمایز جنسی جنین (هفته ۷ تا ۹ بارداری، فصل ۴۱۰)، قشر غده فوق‌کلیه شروع به تولید کورتیزول و استروئید پیش‌ساز هورمون‌های جنسی

جدول	تقسیم‌بندی Bethesda برای سیتولوژی تیروئید
۴۰۵-۱۴	خطر بدخیمی
نامشخص یا غیرقابل قبول	۱-۵٪
خوش‌خیم	۲-۴٪
آتیپی یا صایعه فولیکولر با اهمیت نامشخص (AUS/FLUS)	۱۵-۲۰٪
نئوپلاسم فولیکولر	۲۰-۳۰٪
شک به بدخیمی	۶۰-۷۵٪
بدخیم	۹۷-۱۰۰٪

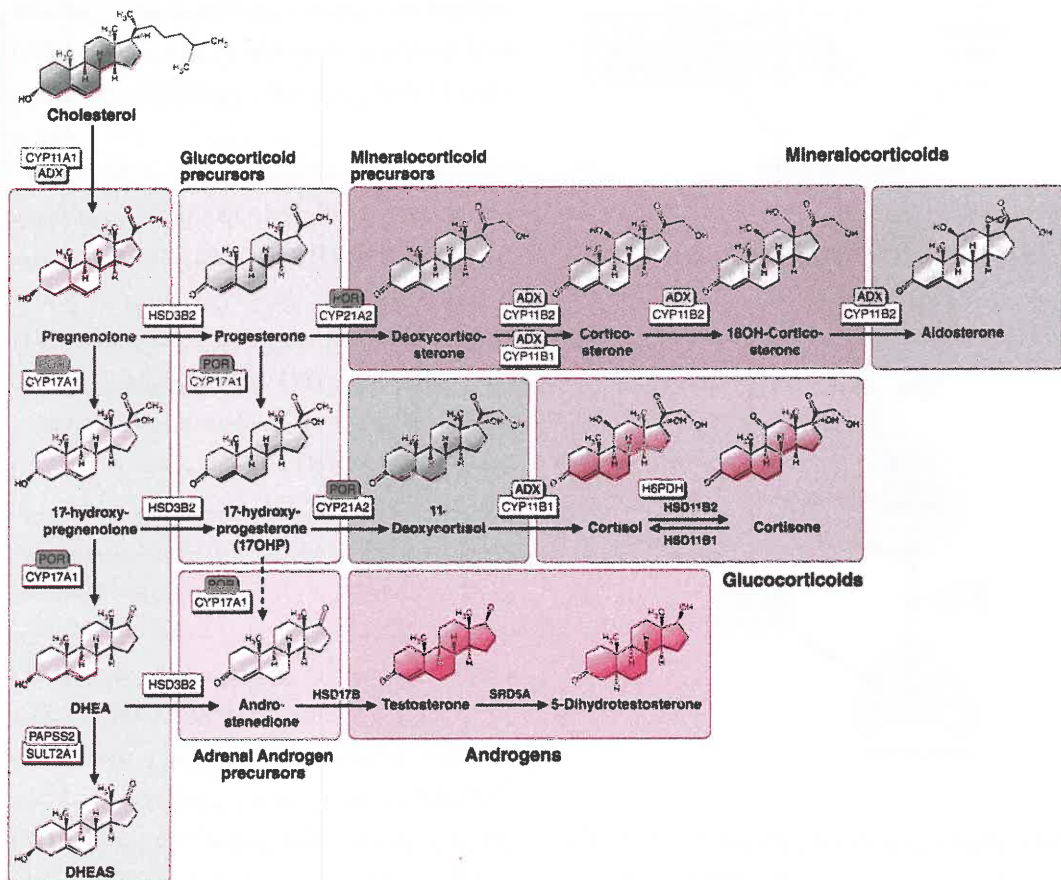
امروزه سیستم Bethesda رواج گسترده‌ای یافته است و ترمینولوژی هماهنگ و یکدستی را برای اعلام نتیجه سیتولوژی FNA ندول تیروئیدی فراهم آورده است. این سیستم طبقه‌بندی شش لایه همراه با میزان تقریبی بدخیمی هر لایه در جدول ۴۰۵-۱۴ نشان داده شده است. سیستم Bethesda مشخصاً نمونه‌هایی سیتولوژی که قبلاً با برجسب نامشخص معرفی می‌شدند را به سه دسته تقسیم کرده است: آتیپی یا صایعات فولیکولر با اهمیت نامشخص (AUS/FLUS)، نئوپلاسم‌های فولیکولر، و نمونه‌های مشکوک به بدخیمی.

## اختلال قشر

## غده فوق‌کلیوی ۴۰۶

Wiebke Arlt

قشر غده فوق‌کلیوی سه گروه از هورمون‌های کورتیکواستروئیدی را تولید می‌کند: گلوکوکورتیکوئیدها (مانند کورتیزول)، مینرالوکورتیکوئیدها (مانند آلدوسترون)، و پیش‌سازهای آندروژنی غده فوق‌کلیه (مانند دهیدرواپی آندروسترون، DHEA) (شکل ۴۰۶-۱). گلوکوکورتیکوئیدها و مینرالوکورتیکوئیدها از طریق



**شکل ۴۰۶-۱** تولید استروئیدها در غدد فوق کلیه. CYP11A1، آنزیم برش دهنده زنجیره جانبی؛ CYP17A1،  $\alpha$ ۱۷-هیدروکسیلاز؛ ۲۰-لیاز؛ P450<sub>11A1</sub> اکسیدوکتاز؛ ADX، آدرنودوکسین؛ HSD3B2،  $\beta$ ۳-هیدروکسی استروئید دهیدروژناز تیپ ۲؛ CYP21A2، ۲۱-هیدروکسیلاز؛ CYP11B1،  $\beta$ ۱۱-هیدروکسیلاز؛ CYP11B2، آلدوسترون سنتاز؛ HSD11B1،  $\beta$ ۱۱-هیدروکسی استروئید دهیدروژناز تیپ ۱؛ HSD11B2،  $\beta$ ۱۱-هیدروکسی استروئید دهیدروژناز تیپ ۲؛ H6PDH، هگزوز-۶-فسفات دهیدروژناز؛ HSD17B،  $\beta$ ۱۷-هیدروکسی استروئید دهیدروژناز؛ SRD5A،  $\alpha$ ۵-ردوکتاز؛ DHEA، سولفو ترانسفراز؛ DHEA، دهیدروای اندروسترون؛ DHEAS، دهیدروای اندروسترون سولفات؛ PAPSS2/SULT2A1، سنتاز تیپ ۲.

در غدد فوق کلیوی را تنظیم می نمایند.

### تنظیم تولید استروئیدها

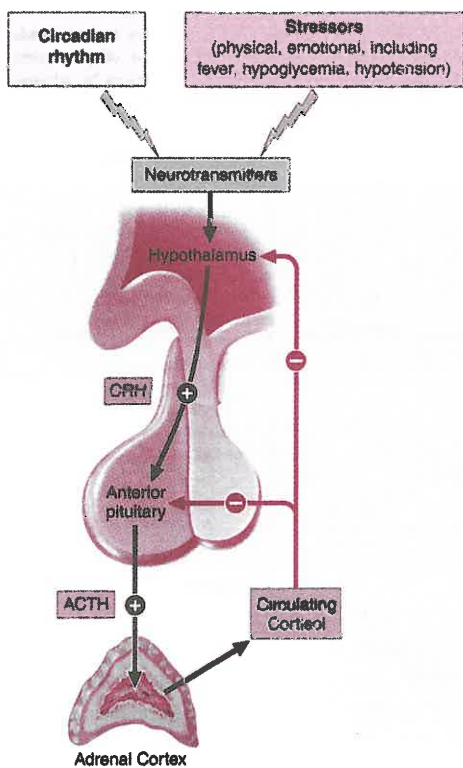
تولید گلوکوکورتیکوئیدها و آندروژن های غدد فوق کلیوی

غدد فوق کلیوی (DHEA) می کند. گیرنده های هسته ای یتیم ۱ SF1 (فاکتور تولید استروئید ۲۱ که توسط ژن NR5A1 کد می شود) و DAX1 (ژن تغییر جنسیت حساس به دوز ۱ که توسط ژن NROB1 کد می شود) نسبت به سایر گیرنده ها، نقش اساسی تری در این دوره از تکامل ایفا می کنند زیرا آنها عملکرد چندین ژن دخیل در تولید استروئید

تحت کنترل محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - غده فوق کلیوی (HPA) است در حالی که تولید مینرالوکورتیکوئیدها توسط سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون (RAA) تنظیم می‌شود.

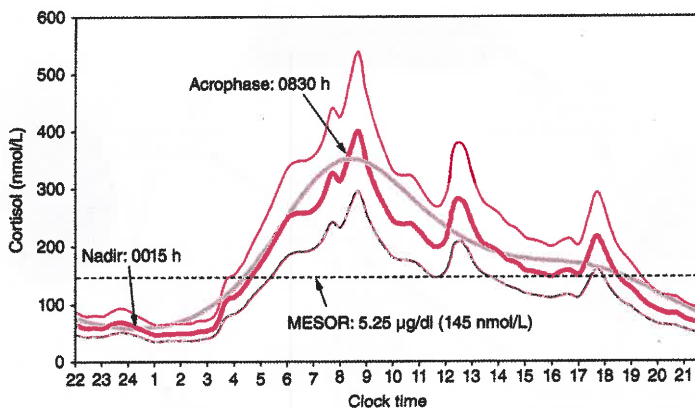
تولید گلوکوکورتیکوئیدها تحت کنترل بازخورد منفی<sup>۱</sup> هیپوتالاموس و هیپوفیز قرار دارد (شکل ۲-۴۰۶). رهاسازی هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH) از هیپوتالاموس در پاسخ به استرس‌های درون‌زاد یا بیرونی رخ می‌دهد. CRH باعث می‌شود برش پلی‌پپتید ۲۴۱ اسید آمینه‌ای به نام پروآپیوملانوکورتین (POMC) توسط آنزیم (PC1) prohormone convertase 1 ویژه هیپوفیز تحریک گردد و هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک (ACTH) که ۳۹ اسید آمینه دارد تولید شود. ACTH توسط سلول‌های کورتیکوتروپ هیپوفیز قدامی رها می‌شود و به عنوان تنظیم‌کننده اصلی تولید کورتیزول در غده فوق کلیه عمل می‌کند که اثرات کوتاه‌مدتی نیز بر تولید مینرالوکورتیکوئیدها و آندروژن‌های غدد فوق کلیوی دارد. رهاسازی CRH و متعاقب آن ACTH، به صورت ضربانی و به پیروی از ریتم چرخه شبانه‌روزی بدن روی می‌دهد. ترشح این هورمون‌ها تحت کنترل هیپوتالاموس و به ویژه هسته سوپراکیاسماتیک (SCN) آن قرار دارد؛ همچنین شبکه پیچیده‌ای از ژن‌های ساعت سلولی نیز بر ترشح این هورمون‌ها تأثیر می‌گذارند. ترشح کورتیزول توسط غدد فوق کلیوی با توجه به الگوی ترشح ACTH، ریتمی شبانه‌روزی را نشان می‌دهد به طوری که حداکثر میزان ترشح این هورمون در صبح بیش از بیدار شدن و حداقل مقدار ترشح آن در بعد از ظهر می‌باشد. (شکل ۳-۴۰۶).

آزمون‌های تشخیصی برای ارزیابی محور HPA از این واقعیت استفاده می‌کنند که این محور به وسیله مکانیسم بازخورد منفی کنترل می‌شود. افزایش تولید گلوکوکورتیکوئیدها با انجام آزمون مهار دگزامتازون تشخیص داده می‌شود. دگزامتازون، یک گلوکوکورتیکوئید قوی است که از طریق اتصال به گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی هیپوتالاموس - هیپوفیز تولید CRH/ACTH و در نتیجه، تولید کورتیزول درون‌زاد را سرکوب می‌کند. انواع مختلف آزمون مهار دگزامتازون به طور مفصل در فصل ۴۰۳ شرح داده شده‌اند. اگر تولید



**شکل ۲-۴۰۶** تنظیم محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - غده فوق کلیوی (HPA)، CRH، هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین؛ ACTH، هورمون آدرنوکورتیکوتروپین.

کورتیزول قبلاً به صورت خودکار وجود داشته باشد، (مثلاً به علت وجود ندول غده فوق کلیه)، تولید ACTH قبلاً مهار شده است و مصرف دگزامتازون، تأثیر اندکی بر مهار تولید ACTH خواهد داشت. اگر تولید کورتیزول تحت تأثیر یک آندوم تولیدکننده ACTH در هیپوفیز روی دهد، مصرف دوز پایین دگزامتازون اثری بر مهار تولید کورتیزول ندارد اما دوزهای بالای دگزامتازون معمولاً در مهار تولید کورتیزول مؤثر می‌باشد. اگر تولید کورتیزول تحت تأثیر یک منبع نابجای تولید ACTH روی دهد، تومورها معمولاً در برابر اثر مهار دگزامتازون مقاوم هستند. بنابراین، آزمون مهار در تشخیص سندرم کوشینگ مفید می‌باشد و به تشخیص



**شکل ۳-۴۰۶** چرخه شبانه روزی فیزیولوژیک ترشح کورتیزول. در ساعات ابتدایی بعد از ظهر، غلظت کورتیزول در گردش خون (میانگین هندسی  $\pm$  انحراف معیار) به پایین تر از میزان متوسط تطبیق داده شده با چرخه (MESOR) سقوط می کند به طوری که حداقل غلظت کورتیزول در حوالی نیمه شب خواهد بود، سپس در ساعات اولیه بامداد، غلظت کورتیزول افزایش می یابد و حداکثر غلظت کورتیزول در حدود ساعت ۸:۳۰ AM دیده می شود.

۱۲۰ دقیقه پس از تزریق جمع آوری می شوند و از نظر میزان گلوکز، کورتیزول و هورمون رشد (GH)، (در مواردی که ارزیابی محور GH نیز لازم است)، بررسی می گردند. پس از بروز هیپوگلیسمی علامتدار، گلوکز خوراکی یا داخل وریدی به بیمار تجویز می شود (معمولاً هنگامی که گلوکز به کمتر از ۴۰ mg/dL می رسد). پاسخ طبیعی در این آزمون به صورت سطح کورتیزول بیشتر از ۲۰ µg/dL و سطح GH بالاتر از ۵/۱ µg/L تعریف می شود. آزمون ITT به پایش بالینی دقیق و اندازه گیری متوالی گلوکز خون نیاز دارد. انجام آزمون ITT در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر، بیماری عروق مغزی یا اختلالات تشنجی ممنوع می باشد؛ در این بیماران، آزمون کوزینتروپین کوتاه مدت، به طور شایع به عنوان آزمون خط اول تشخیص پذیرفته شده است.

تولید مینرالوکورتیکوئیدها توسط چرخه تنظیمی RAA کنترل می شود، که با رهاسازی رنین از سلول های جوکستا گلومرولار در کلیه آغاز می گردد. رهاسازی رنین باعث برش خوردن آنژیوتانسینوژن و تبدیل آن به آنژیوتانسین I در کبد می شود (شکل ۴-۴۰۶). آنزیم مبدل آنژیوتانسین<sup>۳</sup> (ACE) باعث برش و تبدیل آنژیوتانسین I به آنژیوتانسین II می شود که پس از اتصال به گیرنده تیپ I آنژیوتانسین II (گیرنده

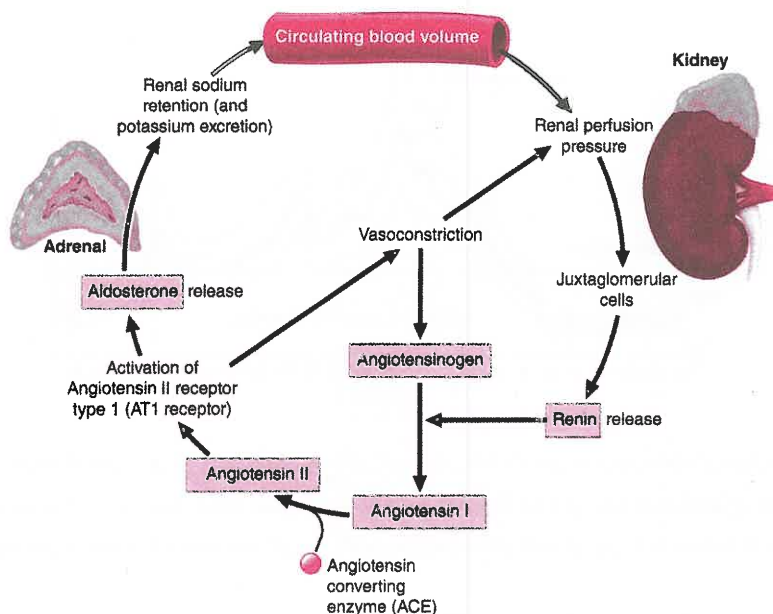
اقتراقی علل تولید بیش از حد کورتیزول نیز کمک می کند. به طور معکوس، در ارزیابی کمبود گلوکوکورتیکوئیدها از تولید کورتیزول در اثر تحریک ACTH استفاده می شود. ACTH پپتیدی حاوی ۳۹ اسید آمینه است که ۲۴ اسید آمینه ابتدایی آن جهت ایجاد پاسخ فیزیولوژیک کافی است. روش استاندارد آزمون تحریکی ACTH، تجویز ۰/۲۵ mg کوزینتروپین<sup>۱</sup> (ACTH 1-24) به صورت داخل وریدی یا داخل عضلانی و جمع آوری نمونه های خون در زمان های صفر، ۳۰ و ۶۰ دقیقه پس از تزریق است. پاسخ طبیعی به صورت سطح کورتیزول بیشتر از ۲۰ µg/dL (بیش از ۵۵۰ nmol/L) ۳۰-۶۰ دقیقه پس از تحریک با کوزینتروپین تعریف می شود. در نوع استفاده از دوز پایین این آزمون (استفاده از ۱ µg کوزینتروپین داخل وریدی). به طور جایگزین می توان از آزمون تحمل انسولین<sup>۲</sup> (ITT) جهت ارزیابی نارسایی غدد فوق کلیوی استفاده نمود. در این آزمون از ایجاد هیپوگلیسمی با تزریق انسولین استفاده می شود. هیپوگلیسمی یک علامت استرس زای قوی جهت تحریک رهاسازی CRH از هیپوتالاموس و فعال سازی محور HPA می باشد. در آزمون ITT، انسولین رگولار به میزان ۰/۱ U/kg به صورت داخل وریدی (در مواردی که امکان کم کاری غده هیپوفیز وجود دارد، باید دوز انسولین را کاهش داد) تجویز می گردد و نمونه های خونی در زمان های صفر، ۳۰، ۶۰ و

1- cosyntropin

2- Insulin tolerance test

3- Angiotensin-converting enzyme





شکل ۴-۴۰۶ نحوه تنظیم سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون (RAA).

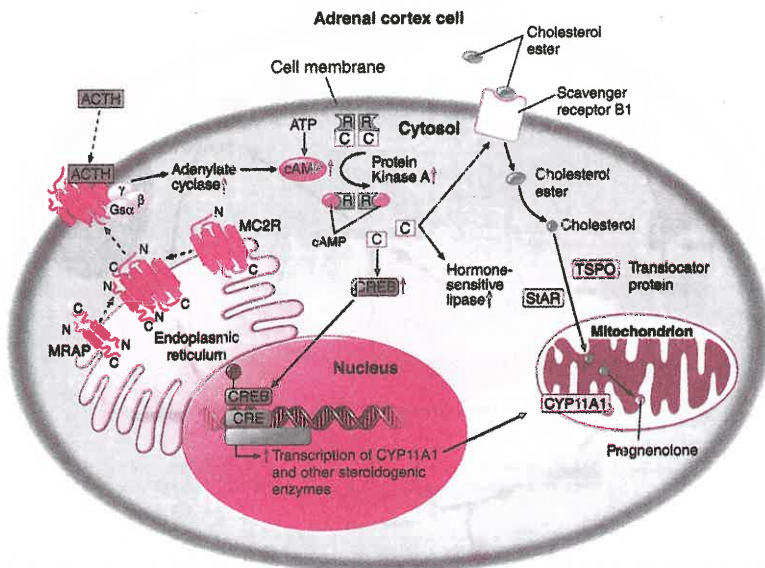
## تولید، متابولیسم و اثر هورمون‌های استروئیدی

برای آغاز تولید استروئیدها، تحریک ACTH لازم است. گیرنده MC2R مربوط به ACTH (گیرنده ملانوکورتین ۲) با پروتئین کمکی MC2R<sup>1</sup> (MRAP) تعامل کرده، این مجموعه به غشای سلول‌های قشر غدد فوق کلیوی منتقل می‌شود و در آنجا به ACTH متصل می‌گردند (شکل ۴-۴۰۶). ACTH باعث تولید cAMP می‌شود که مسیر علامت‌دهی پروتئین کیناز A (PKA) را فعال می‌سازد. PKA غیرفعال، یک تترامر متشکل از ۲ زیرواحد تنظیم‌کننده و ۲ زیرواحد کاتالیتیک است؛ این زیرواحدها به وسیله cAMP به ۲ قطعه شکسته شده و به ۲ زیرواحد تنظیمی متصل به cAMP و ۲ زیر واحد کاتالیتیک آزاد و فعال تقسیم می‌شوند. فعال شدن مسیر PKA به سه روش بر تولید استروئیدها اثر می‌گذارد: (۱) افزایش ورود استرهای کلسترول به سلول؛ (۲) افزایش فعالیت لیپاز حساس به هورمون که استرهای کلسترول را به کلسترول می‌شکند تا

AT1 و فعال کردن آن باعث افزایش تولید آلدوسترون و انقباض عروقی می‌شود. آلدوسترون باعث احتباس سدیم و دفع پتاسیم و افزایش فشار خورسانی شریانی می‌شود که به نوبه خود، رهاسازی رنین را تنظیم می‌کند. از آنجا که تولید مینرالوکورتیکوئیدها عمدتاً تحت کنترل سیستم RAA قرار دارد، آسیب‌های هیپوتالاموس - هیپوفیز به طور قابل توجهی ظرفیت تولید آلدوسترون توسط غده فوق کلیه را تحت تأثیر قرار نمی‌دهند.

ارزیابی سیستم RAA نیز مانند محور HPA می‌تواند جهت مقاصد تشخیصی مورد استفاده قرار گیرد. اگر افزایش تولید مینرالوکورتیکوئیدها وجود داشته باشد، در جهت معکوس، باعث کاهش سطح رنین پلاسما می‌شود (به مطالب بعدی مراجعه شود). بالعکس، در کمبود مینرالوکورتیکوئیدها، میزان رنین پلاسما به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد. تجویز سدیم خوراکی یا داخل وریدی، به صورت فیزیولوژیک باعث مهار ترشح آلدوسترون می‌شود، پاسخی که در بیماران مبتلا به ترشح خودکار و زیاد از حد مینرالوکورتیکوئیدها ضعیف شده یا دیده نمی‌شود.





**شکل ۴۰۶-۵** اثرات ACTH بر تولید استروئیدهای غدد فوق کلیوی. ACTH، هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک؛ MRAP، پروتئین کمکی MC2R؛ STAR، پروتئین تنظیم حاد تولید استروئید.

و یا در غشای شبکه اندوپلاسمیک ( $\alpha 17$ ) - هیدروکسیلاز، CYP17A1؛ ۲۱ - هیدروکسیلاز، CYP21A2؛ آروماتاز، CYP19A1 قرار دارند. این آنزیم‌ها به گرفتن الکترون از آنزیم‌های کمکی اکسیداسیون - احیاء ویژه نیاز دارند: اکسیدوردوکتاز P450 (POR) برای آنزیم‌های CYP میکروزومی، و آدرنودوکسین/ آدرنودوکسین ردوکتاز (ADX/ADR) برای آنزیم‌های CYP میتوکندریایی. به علاوه، آنزیم  $\beta 3$  - هیدروکسی استروئید دهیدروژناز تیپ ۲ ( $3\beta$ -HSD2) که نوعی دهیدروژناز زنجیره کوتاه است و ایزومراز  $\Delta 4$ - $\Delta 5$  نیز نامیده می‌شود، نقش مهمی در تولید استروئیدها در غدد فوق کلیوی ایفا می‌کند.

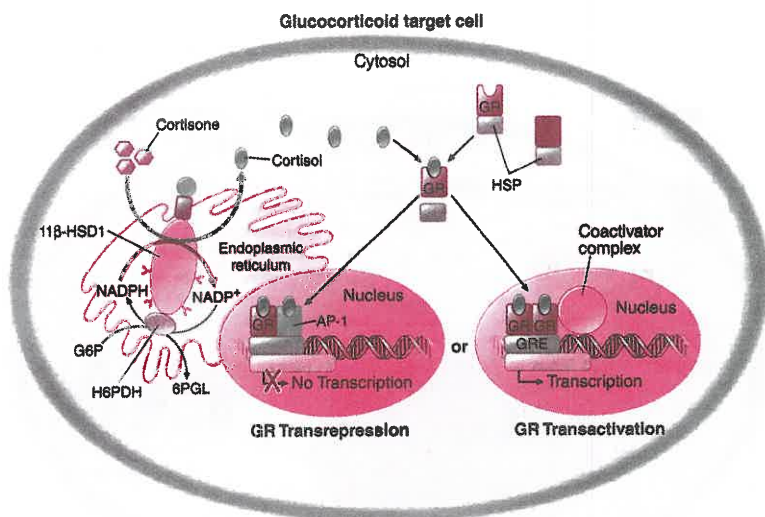
برش زنجیره جانبی کلسترول توسط آنزیم CYP11A1 باعث تولید پرگنولون می‌شود. برای تولید گلوکوکورتیکوئیدها باید مراحل زیر انجام شوند: تبدیل پرگنولون به پروژسترون توسط  $3\beta$ -HSD2، سپس تبدیل به ۱۷ - هیدروکسی پروژسترون توسط CYP17A1، هیدروکسیلاسیون کربن ۲۱

بتوانند وارد میتوکندری شوند؛ و (۳) افزایش در دسترس بودن و فسفریلاسیون CREB (پروتئین اتصال‌یابنده به عنصر پاسخ به cAMP)، یک فاکتور نسخه‌برداری که نسخه‌برداری از CYP11A1 و سایر آنزیم‌های لازم برای تولید گلوکوکورتیکوئیدها را تسهیل می‌نماید.

تولید استروئیدهای غدد فوق کلیوی به صورت ویژه برای هر منطقه از غدد فوق کلیوی صورت می‌گیرد: تولید مینرالوکورتیکوئیدها در ناحیه خارجی گلومرولوزا، تولید گلوکوکورتیکوئیدها در ناحیه میانی فاسیکولاتا، و تولید آندروژن‌های غدد فوق کلیوی در ناحیه داخلی رتیکولاریس (شکل ۴۰۶-۱). تمامی مسیرهای تولید استروئید به ورود کلسترول به میتوکندری نیاز دارند. این روند با اثر پروتئین تنظیمی حاد تولید استروئید<sup>۱</sup> (STAR) آغاز می‌شود که کلسترول را از غشای خارجی میتوکندری به غشای داخلی منتقل می‌کند. اکثریت آنزیم‌های تولید استروئید، آنزیم‌های سیتوکروم P450 (CYP) هستند که یا در میتوکندری (آنزیم برش‌دهنده زنجیره جانبی، CYP11A1؛  $\beta 11$  - هیدروکسیلاز، CYP11B1؛ آلدوسترون سنتاز، CYP11B2)

1- cAMP response element binding protein

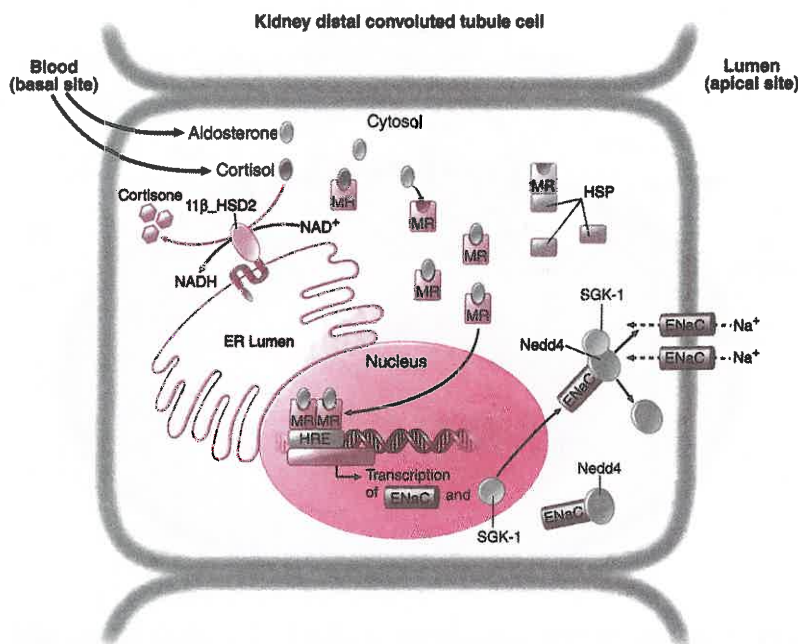
2- steroidogenic acute regulatory protein



**شکل ۴۰۶-۶** فعال‌سازی کورتیزول پیش از گیرنده و اثر بر گیرنده گلوکوکورتیکوئیدها (GR). AP1، پروتئین فعال‌کننده؛ G6P، گلوکز-۶-فسفات؛ GRE، توالی پاسخ به گلوکوکورتیکوئیدها؛ HSP، پروتئین‌های پاسخ به شوک حرارتی؛ NADPH، نیکوتین آمید آدنین دی‌نوکلوئید فسفات (شکل احیاشده)؛ 6PGL، ۶-فسفولگولونات.

گردش خون به گلوبلین اتصال یابنده به کورتیزول (CBG) و به مقدار کمتری به آلبومین متصل می‌باشد به طوری که تنها جزء کوچکی از کورتیزول به صورت آزاد و غیرمتصل در گردش خون وجود دارد. تصور می‌شود کورتیزول آزاد مستقیماً وارد سلول‌ها می‌شود و به انتقال فعال نیاز ندارد. به علاوه، در بافت‌های هدف محیطی مختلف گلوکوکورتیکوئیدها (مانند بافت چربی، کبد، عضلات و مغز) کورتیزول توسط آنزیم  $11\beta$ -HSD1 از کورتیزون غیرفعال تولید می‌شود (شکل ۴۰۶-۶). بنابراین، آنزیم  $11\beta$ -HSD1 به عنوان یک تنظیم‌کننده پیش از گیرنده و ویژه بافت‌های هدف برای اثر گلوکوکورتیکوئیدها عمل می‌کند. آنزیم  $11\beta$ -HSD1 برای تبدیل کورتیزون غیرفعال به کورتیزول فعال به NADPH (شکل احیاشده) نیاز دارد که توسط آنزیم هگزوز ۶-فسفات دهیدروژناز (H6PDH) تولید می‌شود. آنزیم H6PDH مانند ناحیه کاتالیتیک  $11\beta$ -HSD1 درون شبکه اندوپلاسمیک قرار دارد و گلوکز ۶-فسفات (G6P) را به ۶-فسفولگولونات (6PGL) تبدیل می‌کند که این ماده

توسط CYP21A2، و در نهایت  $11\beta$ -هیدروکسیلاسیون توسط CYP11B1 جهت تولید کورتیزول فعال (شکل ۴۰۶-۱). تولید مینرالوکورتیکوئیدها نیز به تولید پروژسترون نیاز دارد که ابتدا توسط CYP21A2 به دزوکسی کورتیکوسترون تبدیل می‌شود و سپس در سه مرحله توسط CYP11B2 به ترتیب به کورتیکواسترون،  $18\beta$ -هیدروکسی کورتیکواسترون و نهایتاً آلدوسترون تغییر می‌یابد. برای تولید آندروژن‌های غدد فوق‌ کلیوی، پرگنولون توسط آنزیم CYP17A1 تغییر می‌یابد که به طور منحصر به فردی دو واکنش آنزیمی را کاتالیز می‌کند. آنزیم CYP17A1 با فعالیت  $17\alpha$ -هیدروکسیلازی باعث تبدیل پرگنولون به  $17\beta$ -هیدروکسی پرگنولون می‌شود و متعاقب آن، با فعالیت  $17\alpha$ -لیازی این آنزیم، DHEA (پیش‌ساز مشترک استروئیدهای جنسی) تولید می‌گردد. اکثر DHEA توسط غده فوق‌کلیوی به شکل استرهای سولفات ترشح می‌شود (DHEAS) که توسط آنزیم DHEA سولفو ترانسفراز (SULT2A1) تولید می‌گردد. کورتیزول پس از ترشح از غدد فوق‌کلیوی، عمدتاً در

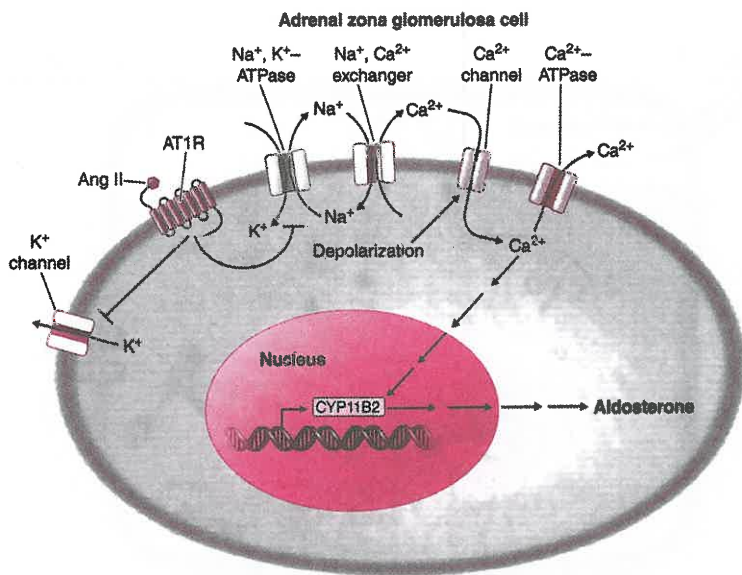


**شکل ۷-۴۰۶** غیرفعال شدن کورتیزول پیش از گیرنده و اثر بر گیرنده مینرالوکورتیکوئیدها. ENaC، کانال سدیمی اپی تلیومی؛ HRE، المان پاسخ به هورمون؛ NADH، نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید؛ SGK1، کیناز سرمی قابل القا توسط گلوکوکورتیکوئید نوع ۱.

حائز اهمیت است که کورتیکواسترون نیز فعالیت گلوکوکورتیکوئیدی دارد که نسبت به کورتیزول بسیار کمتر است. با این حال، در بدن جوانان، کورتیکواسترون، گلوکوکورتیکوئید اصلی می باشد و در بیماران مبتلا به کمبود ۱۷ - هیدروکسیلاز، غلظت بالای کورتیکواسترون ناشی از نبود آنزیم، می تواند اثرات کمبود کورتیزول را جبران نماید. کورتیزول توسط آنزیم میکروزومی  $11\beta$  - هیدروکسی استروئید دهیدروژناز تیپ ۲ ( $11\beta$ -HSD2) به کورتیزون تبدیل و غیرفعال می شود (شکل ۷-۴۰۶). عمل غیرفعال سازی کورتیزول عمدتاً در کلیه انجام می شود اما در کولون، غدد بزاقی و سایر بافت های هدف نیز صورت می گیرد. کورتیزول و آلدوسترون با میل ترکیبی یکسان به گیرنده مینرالوکورتیکوئیدها (MR) متصل می شوند اما غلظت در گردش کورتیزول تقریباً ۱۰۰۰ برابر بیشتر است. بنابراین، تنها غیرفعال سازی سریع کورتیزول به کورتیزون

نیز  $NADP^+$  را به  $NADPH$  احیا می کند تا تولید کورتیزول از کورتیزون توسط آنزیم  $11\beta$ -HSD1 صورت گیرد.

در سیتوپلاسم سلول های هدف، کورتیزول به گیرنده گلوکوکورتیکوئیدها (GR) متصل می شود و آنها را فعال می کند که باعث رهاسدن پروتئین های پاسخ به شوک حرارتی (HSP) از این گیرنده و دیمر شدن آنها می شود (شکل ۶-۴۰۶). دیمرهای GR متصل به کورتیزول به هسته منتقل شده، عناصر پاسخ به گلوکوکورتیکوئید (GRE) را در توالی DNA فعال می سازند که در نتیجه، نسخه برداری از ژن های تنظیم شده توسط گلوکوکورتیکوئیدها تسهیل می شود. با این حال، GR متصل به کورتیزول می تواند با عوامل نسخه برداری مانند AP-1 یا NF- $\kappa$ B، هترو دیمرهایی تشکیل دهد که باعث سرکوب بیان ژن های پیش التهابی می شود. این مکانیسم، نقش مهمی در اثرات ضد التهابی گلوکوکورتیکوئیدها دارد. توجه به این نکته



**شکل ۸-۴۰۶** تنظیم سنتز آلدوسترون در غدد فوق کلیوی. Ang II، آنژیوتانسین II، AT1R، گیرنده نوع I آنژیوتانسین II، CYP11B2، آلدوسترون سنتاز.

مانند اثر کورتیزول بر GR، اتصال آلدوسترون (یا کورتیزول) به MR درون سلول‌های توبول‌های کلیوی سبب جداشدن HSP از گیرنده می‌شوند که پس از تشکیل هومودیمر MR متصل به هورمون، این گیرنده به هسته منتقل می‌شود (شکل ۷-۴۰۶). MR فعال شده، نسخه‌برداری از ژن کانال سدیم اپی‌تلیالی (ENaC) و کیناز حساس به گلوکوکورتیکوئید سرمی<sup>۱</sup> - ۱ (SGK-1) را تسهیل می‌کند. در سیتوزول، تعامل ENaC و Nedd4 باعث جلوگیری از ظهور ENaC در سطح سلول می‌شود. با این حال، SGK-1 با فسفریله کردن ریشه‌های سرین در پروتئین Nedd4، تعامل بین ENaC و Nedd4 را کاهش می‌دهد که در نتیجه، ظهور ENaC در سطح سلول افزایش می‌یابد و احتباس سدیم انجام می‌شود.

### سندرم کوشینگ

(به فصل ۴۰۳ نیز مراجعه کنید) سندرم کوشینگ نشان‌دهنده مجموعه‌ای از علائم بالینی است که به علت مواجهه

توسط  $11\beta$ -HSD2 از فعال‌شدن MR توسط مقادیر زیاد کورتیزول جلوگیری می‌کند و در نتیجه، به عنوان تعدیل‌کننده ویژه بافتی مسیر MR عمل می‌نماید. علاوه بر کورتیزول و آلدوسترون، دزوکسی کورتیکواسترون (DOC) نیز دارای فعالیت مینرالوکورتیکوئیدی می‌باشد (شکل ۱-۴۰۶). تجمع DOC ناشی از کمبود  $11\beta$ -HSD2 هیدروکسیلاز یا به علت تولید بیش از حد توسط تومورها می‌تواند باعث افزایش اثرات مینرالوکورتیکوئیدها شود. سنتز آلدوسترون در سلول‌های زونا گلومرولوزا توسط آنزیم آلدوسترون سنتاز (CYP11B2) صورت می‌گیرد. اتصال آنژیوتانسین II به گیرنده AT1 سبب دیپولاریزه شدن غشای سلول‌های گلومرولوزا می‌شود؛ دیپولاریزه شدن غشا از طریق افزایش سدیم درون سلولی به وسیله مهار آنزیم‌های  $Na^+/K^+$  ATPase و کانال‌های پتاسیمی صورت می‌گیرد. دیپولاریزه شدن غشا موجب افزایش کلسیم درون سلولی از طریق بازشدن کانال‌های ولتاژی کلسیم یا مهار آنزیم‌های  $Ca^{2+}$  ATPase می‌شود. در نتیجه مسیر پیام‌دهی کلسیم فعال شده و موجب افزایش رونویسی ژن CYP11B2 می‌شود (شکل ۸-۴۰۶).

تومورهای با قطر بیشتر از ۱ سانتی متر) در تنها ۵ تا ۱۰ درصد از بیماران یافت می‌شوند. آدنوم‌های کورتیکوتروپ هیپوفیز معمولاً به صورت تک‌گیر یافت می‌شوند اما بسیار به ندرت ممکن است در زمینه نئوپلازی اندوکراین متعدد تیپ ۱ (MEN1) دیده شوند (فصل ۴۰۸).

ترشح نابجای ACTH عمدتاً به علت تومورهای کارسینوئید مخفی روی می‌دهد که شایع‌ترین محل آنها ریه است اما در تیموس یا لوزالمعده نیز یافت می‌شوند. این تومورها با توجه به اندازه کوچکشان، غالباً به سختی یافت می‌شوند. سرطان پیشرفته سلول کوچک ریه نیز می‌تواند به طور نابجا ACTH تولید و ترشح کند. در موارد نادر، ترشح نابجای CRH و / یا ACTH از کارسینوم مدولری تیروئید یا فئوکروموسیتوما منشأ می‌گیرد (تومورهای فئوکروموسیتوما، ACTH و کاتکول آمین‌ها را با هم ترشح می‌کنند).

اکثریت بیماران مبتلا به افزایش ترشح کورتیزول مستقل از ACTH، دارای آدنوم غده فوق‌کلیوی تولیدکننده کورتیزول هستند. جهش‌های درون تومور (به عبارت دیگر جهش‌های سوماتیک در زیر واحد کاتالیتیک PKA [PKACA]) مسئول بروز ۴۰٪ از این تومورها شناخته شده‌اند. کارسینوم‌های غده فوق‌کلیوی نیز ممکن است بیماری مستقل از ACTH ایجاد کنند و غالباً این تومورها بزرگ بوده، چند گروه از کورتیکواستروئیدها را با هم به میزان بیش از حد تولید می‌کنند.

یک علت نادر اما قابل توجه تولید بیش از حد کورتیزول توسط غده فوق‌کلیوی، هیپرپلازی ماکرونودولر غده فوق‌کلیوی همراه با سطح پایین ACTH در گردش است که عموماً با ظهور نابجای گیرنده‌های متصل به پروتئین G که معمولاً در غده فوق‌کلیوی یافت نمی‌شوند، مشخص می‌گردد. این گیرنده‌ها عبارتند از: گیرنده برای LH، وازوپرسین، سروتونین، اینترلوکین - ۱، کاتکول آمین‌ها یا پپتید مهارکننده معده<sup>۱</sup> (GIP) که عامل کوشینگ وابسته به رژیم غذایی می‌باشد. فعال شدن این گیرنده‌ها باعث افزایش فعالیت مسیر علامت‌دهی PKA می‌شود که مانند آنچه به صورت فیزیولوژیک در اثر ACTH روی می‌دهد، باعث افزایش تولید کورتیزول می‌شود. مشخص شده است که یکی از علل شایع کوشینگ ناشی از هیپرپلازی ماکرونودولر آدرنال،

درازمدت با مقادیر زیاد گلوکوکورتیکوئیدها به علل مختلف ایجاد می‌شوند. این اختلال می‌تواند وابسته به ACTH (مانند آدنوم کورتیکوتروپ هیپوفیز، ترشح نابجای ACTH توسط تومورهای غیرهیپوفیز) یا مستقل از ACTH (مانند آدنوم غده فوق‌کلیوی، کارسینوم غده فوق‌کلیوی، هیپرپلازی نودولر غده فوق‌کلیوی) یا درمان‌زاد (مانند تجویز مقادیر زیاد گلوکوکورتیکوئیدها جهت درمان اختلالات التهابی متفاوت) باشد. اصطلاح بیماری کوشینگ به طور ویژه به موارد خاصی از سندرم کوشینگ اطلاق می‌شود که به علت آدنوم کورتیکوتروپ هیپوفیز ایجاد شده‌اند.

**همه گیرشناسی** سندرم کوشینگ عموماً یک بیماری نادر است. میزان بروز این بیماری ۱ تا ۲ در هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر جمعیت در سال است. با این حال با توجه به اینکه برخی ویژگی‌های بالینی کوشینگ مانند چاقی مرکزی بدن، دیابت نوع ۲ و شکستگی‌های مهره‌ای ناشی از استئوپروز برای کوشینگ غیراختصاصی بوده و در جمعیت عمومی شایع می‌باشند، هنوز در مورد شیوع بیشتر افزایش خفیف کورتیزول در میان این بیماران تردید وجود دارد.

در اکثریت قریب به اتفاق بیماران، سندرم کوشینگ به علت آدنوم کورتیکوتروپ ترشح‌کننده ACTH در هیپوفیز ایجاد می‌شود (جدول ۱-۴۰۶)، چنان که اولین بار در سال ۱۹۱۲ توسط Harvey Cushing توصیف گردید. بیماری کوشینگ در زنان شایع‌تر است، بجز در سنین پیش از بلوغ که در پسران شایع‌تر می‌باشد. در مقابل، سندرم ترشح نابجای ACTH در مردان بیشتر شناسایی می‌شود. تنها ۱۰٪ از بیماران مبتلا به سندرم کوشینگ دچار بیماری اولیه غده فوق‌کلیوی هستند (مانند ترشح خودکار و بیش از حد کورتیزول مستقل از ACTH) که اکثر این بیماران نیز زن می‌باشند. در مجموع، کاربرد پزشکی گلوکوکورتیکوئیدها برای درمان سرکوب ایمنی یا درمان اختلالات التهابی، شایع‌ترین علت ایجاد سندرم کوشینگ می‌باشد.

**سبب‌شناسی** در حداقل ۹۰٪ موارد مبتلا به بیماری کوشینگ، تولید بیش از حد ACTH به علت وجود یک میکروآدنوم کورتیکوتروپ غده هیپوفیز (غالباً با قطری حدود چند میلی‌متر) می‌باشد. ماکروآدنوم‌های هیپوفیز (یعنی



جدول ۱-۴۰۶		علل سندرم کوشینگ	
درصد	نسبت ابتلای زن به مرد	علل سندرم کوشینگ وابسته به ACTH	
۹۰		سندرم کوشینگ	
۷۵	۴ به ۱	بیماری کوشینگ (آدنوم هیپوفیز ترشح کننده ACTH)	
۱۵	۱ به ۱	سندرم ترشح نابجای ACTH (به علت ترشح ACTH از تومورهای کارسینوئید ریه و لوزالمعده، تومورهای سلول کوچک ریه، کارسینوم مدولری تیروئید، فتوکروموسیتوما و غیره)	
۱۰	۴ به ۱	سندرم کوشینگ مستقل از ACTH	
۵ تا ۱۰		آدنوم قشر غدد فوق کلیوی	
۱		کارسینوم قشر غده فوق کلیوی	
کمتر از ۱		علل نادر: هیپرپلازی ماکرونودول آدرنال، بیماری غدد فوق کلیوی ندولر و پیگمانته اولیه؛ (میکرو یا ماکرونودولر)؛ سندرم مک‌کیون - آلبرایت	

جهش‌هایی در افراد مبتلا به هیپرپلازی دوطرفه ماکرونودول بدون سایر ویژگی‌های بالینی سندرم مک‌کیون - آلبرایت نیز دیده شده‌اند و همچنین در موارد نادر در مبتلایان به آدنوم‌های فوق کلیوی تولیدکننده کورتیزول نیز دیده شده‌اند (جدول ۱-۴۰۶؛ به فصل ۴۲۶ نیز مراجعه کنید).

**تظاهرات بالینی** گلوکوکورتیکوئیدها تقریباً بر تمامی سلول‌های بدن اثر دارند و بنابراین افزایش ترشح کورتیزول بر سیستم‌های فیزیولوژیک متعدد تأثیر خواهد داشت (جدول ۲-۴۰۶)؛ به طوری که افزایش گلوکوکورتیزون، لیپولیز و کاتابولیسم پروتئین، بارزترین ویژگی‌های این وضعیت هستند. به علاوه، افزایش ترشح گلوکوکورتیکوئیدها از توانایی آنزیم  $11\beta$ -HSD2 در غیرفعال‌سازی سریع کورتیزول و تبدیل آن به کورتیزون در کلیه‌ها فراتر می‌رود و در نتیجه، با اثرات مینرالوکورتیکوئیدی باعث بروز هیپرتانسیون دیاستولیک، هیپوکالمی و ادم می‌شود. افزایش ترشح گلوکوکورتیکوئیدها همچنین باعث اختلال سیستم‌های تنظیمی مرکزی هورمون‌های بدن می‌شود به طوری که با مهار گوناودوتروپین‌ها باعث بروز آمنوره و هیپوگنادیسم، و با سرکوب محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - تیروئید باعث کاهش ترشح TSH (هورمون محرک تیروئید) می‌شود.

ترکیبی از جهش‌های سوماتیک و سلول‌های زایا در ژن سرکوبگر تومور *ARMC5* است. جهش‌های مربوط به زیرواحد کاتالیتیک PKA در سلول‌های زایا می‌توانند از علل نادر هیپرپلازی ماکرونودولر آدرنال همراه با افزایش تولید کورتیزول باشند.

جهش‌هایی در زیرواحد تنظیمی PKA (PRKAR1A) در بیماران مبتلا به بیماری غدد فوق کلیوی ندولر و پیگمانته اولیه<sup>۱</sup> (PPNAD) به عنوان جزئی از مجموعه Carney یافت شده است. مجموعه Carney، یک وضعیت با توارث اتوزوم غالب و شامل چندین نئوپلازی است که با وجود میکسوم قلبی، hyperlentiginosis، تومورهای سلول سرتولی، و PPNAD مشخص می‌شود. PPNAD می‌تواند به صورت هیپرپلازی ماکرو یا میکرونودولر یا هر دو بروز کند. فسفودی‌استرازها می‌توانند بر cAMP درون سلولی تأثیر گذاشته و از این طریق فعال شدن PKA را تحت تأثیر قرار دهند. جهش در PDE11A و PDE8B در بیماران مبتلا به کوشینگ و هیپرپلازی دوطرفه آدرنال (صرفنظر از وجود یا عدم وجود شواهد دال بر PPNAD) شناسایی شده‌اند.

یکی دیگر از علل نادر کوشینگ مستقل از ترشح ACTH، سندرم مک‌کیون - آلبرایت<sup>۲</sup> است که با دیسپلازی فیبروی پلی‌استوتیک، لکه‌های شیر - قهوه یکطرفه و بلوغ زودرس همراه می‌باشد. سندرم مک‌کیون - آلبرایت به علت جهش‌های فعال‌ساز در ژن GNAS-1 (activity polypeptide 1) ایجاد می‌شود و چنین

1- primary pigmented nodular adrenal disease

2- McCune-Albright syndrome

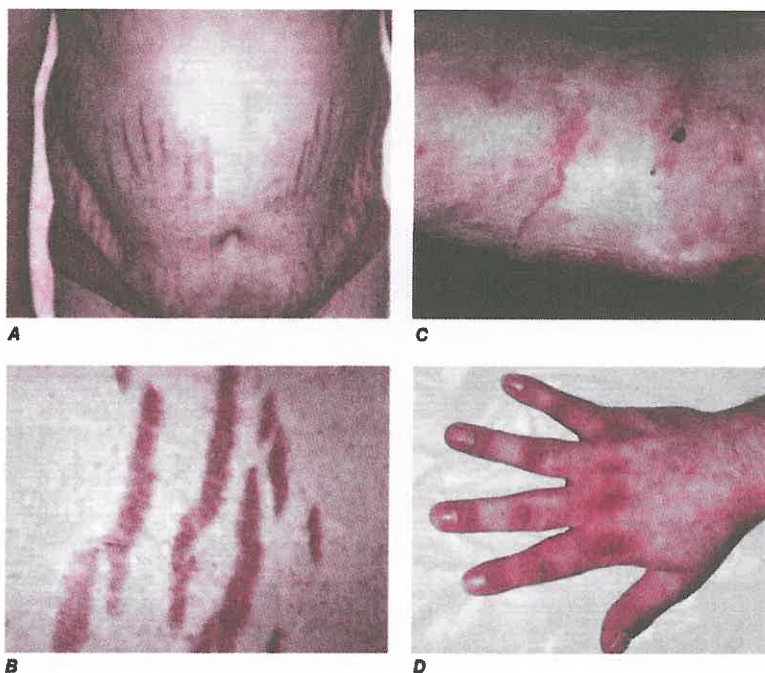
جلد ۲-۴۰۶	علائم و نشانه‌های سندرم کوشینگ
قسمت‌های بدن	علائم و نشانه‌ها
چربی‌های بدن	افزایش وزن، چاقی مرکزی بدن، صورت گرد، بالشک چربی پشت گردن (کوهان بوفالو)
پوست	قرمزی صورت، پوست نازک و شکننده، کبودپذیری آسان، استریاهای بدن و بنفش رنگ، آکنه، هیرسوتیسم
استخوان	استئوپنی، استئوپورز (شکستگی مهره‌ای)، کاهش رشد قدی در کودکان
عضلات	ضعف عضلانی، میوپاتی پروگزیمال (آتروفی واضح عضلات گلوتئال و قسمت فوقانی ران) همراه با دشواری در بالا رفتن از پله‌ها یا برخاستن از صندلی
سیستم قلبی - عروقی	هیپرتانسیون، هیپوکالمی، ادم، آترواسکلروز
متابولیسم	دیابت / عدم تحمل گلوکز، دیس لیپیدمی
سیستم تولیدمثل	کاهش لیپیدو، در زنان آمنوره (به علت مهار ترشح گونادوتروپین‌ها توسط کورتیزول)
سیستم عصبی مرکزی	بیقراری، افسردگی، نوسانات هیجانی، گاهی اختلالات شناختی، در موارد شدید، روان پریشی بارانویذ
خون و سیستم ایمنی	افزایش حساسیت به عفونت‌ها، افزایش تعداد سلول‌های سفید خون، اتوزینوفیلی، افزایش انعقادپذیری خون همراه با افزایش خطر ایجاد ترومبوز در وریدهای عمقی و آمبولی روی

سندرم کوشینگ) بیشتر می‌باشد.

بیماران مبتلا به سندرم کوشینگ به دلیل افزایش انعقادپذیری خون ممکن است در خطر حاد ایجاد ترومبوز در وریدهای عمقی و متعاقب آن، آمبولی ریوی قرار داشته باشند. اکثریت این بیماران علائم روان‌پزشکی را تجربه می‌کنند که اکثراً به شکل اضطراب و افسردگی است، اما گاهی روان‌پریشی توأم با افسردگی یا علائم پارانوئید حاد نیز دیده می‌شوند. حتی پس از درمان، این بیماران در خطر فزایندهٔ ابتلا به بیماری قلبی - عروقی و استئوپورز همراه با شکستگی مهره‌ها هستند که میزان این خطر به مدت و میزان مواجهه با افزایش ترشح کورتیزول بستگی دارد.

**تشخیص** مهم‌ترین اقدام اولیه در درمان بیماران مشکوک به سندرم کوشینگ، مسجل‌ساختن تشخیص صحیح بیماری است. اکثر اشتباهات در درمان این بیماران که به روش‌های تصویربرداری یا جراحی غیرضروری ختم می‌شوند، به علت عدم پیروی از پروتکل‌های تشخیصی روی می‌دهند (شکل ۱۰-۴۰۶). در این پروتکل لازم است قبل از هرگونه بررسی جهت تشخیص افتراقی علت وضعیت، تشخیص سندرم کوشینگ بدون تردید مسجل گردد. اساساً پس از کنارگذاشتن مصرف برونزاد گلوکوکورتیکوئیدها به عنوان علت بروز علائم و نشانه‌های بالینی، موارد مشکوک را اگر دارای چندین یافته مشخصه کوشینگ به صورت

اکثریت علائم و نشانه‌های بالینی سندرم کوشینگ، نسبتاً غیراختصاصی بوده، یافته‌هایی مانند چاقی، دیابت، هیپرتانسیون دیاستولیک، هیرسوتیسم و افسردگی را شامل می‌شوند که به طور شایع در بیماران غیرمبتلا به سندرم کوشینگ نیز مشاهده می‌شوند. بنابراین ارزیابی بالینی دقیق یک جنبه مهم از بررسی موارد مشکوک می‌باشد. تشخیص کوشینگ را باید هنگامی که چندین یافته بالینی در یک بیمار وجود دارد (به ویژه یافته‌های اختصاصی‌تر)، مطرح نمود. این یافته‌های بالینی عبارتند از: شکنندگی پوست، همراه با ایجاد خونمردگی‌های آسان و استریاهای بنفش رنگ و پهن (بیشتر از ۱ سانتی‌متر) (شکل ۹-۴۰۶). نشانه‌های میوپاتی پروگزیمال، که هنگام برخاستن از صندلی بدون استفاده از دست‌ها یا بالا رفتن از پله مشهودتر است. یافته‌های بالینی سندرم کوشینگ در میان علل مختلف بروز این سندرم، تفاوت قابل ملاحظه‌ای ندارند. در موارد سندرم ترشح نابجای ACTH، افزایش پیگمانتاسیون پوست روی بند انگشتان، بافت جوشگاهی یا نواحی پوست که در معرض سایش مکرر هستند، دیده می‌شود (شکل ۹-۴۰۶) که به علت اثرات تحریکی مقادیر زیاد ACTH و سایر فراورده‌های حاصل از برش POMC بر تولید رنگدانه توسط ملانوسیت‌ها ایجاد می‌گردد. به علاوه، سرعت بروز علائم و نشانه‌ها و پیشرفت آنها در بیماران مبتلا به سندرم ترشح نابجای ACTH و برخی موارد کارسینوم قشر غده فوق کلیه (به عنوان علت بروز

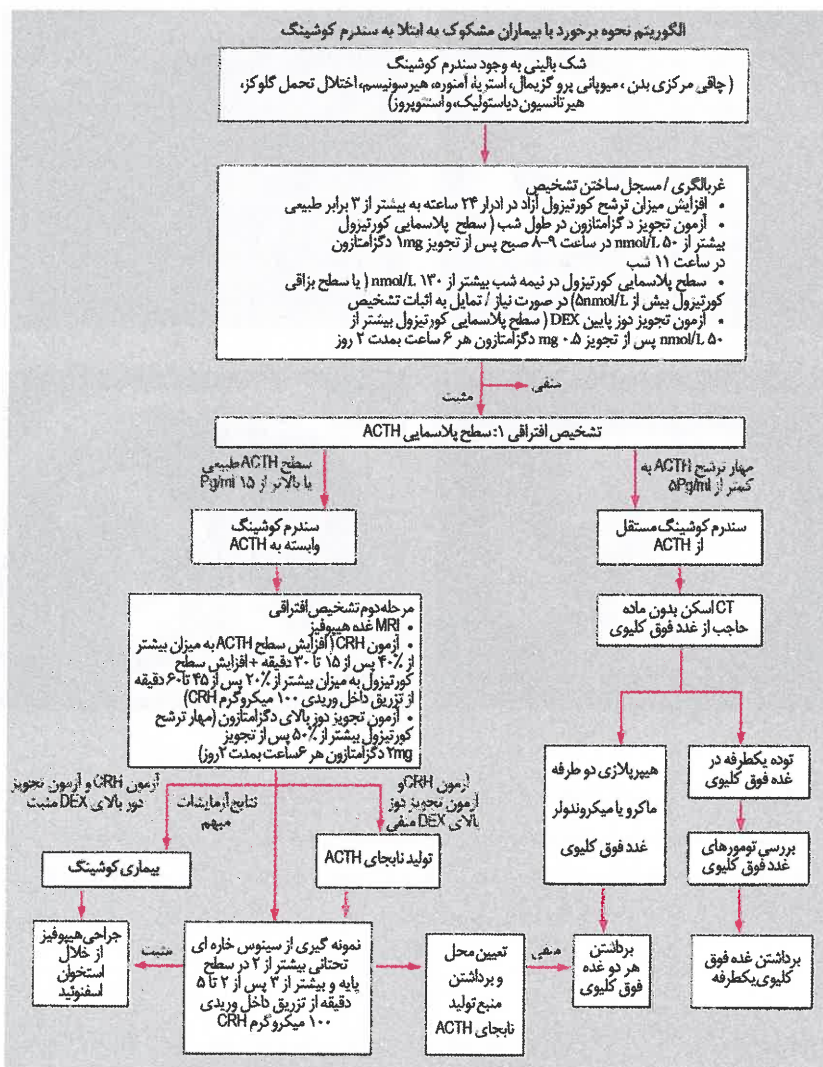


**شکل ۹-۴۰۶** یافته‌های بالینی سندرم کوشینگ. **A.** به چاقی مرکزی بدن و شیارهای پهن و بنفش‌رنگ پوستی توجه نمایید (**B.** نمای نزدیک). **C.** به پوست نازک و شکننده در یک فرد مسن مبتلا به سندرم کوشینگ توجه کنید. **D.** افزایش پیگمانتاسیون روی بند انگشتان در بیمار مبتلا به ترشح نابجا و زیاد از حد ACTH.

سریع دگزامتازون به علت مصرف همزمان داروهای تحریک‌کننده آنزیم CYP3A4 (مانند داروهای ضد تشنج، ریفامپیسین) باید کنار گذاشته شوند. مصرف همزمان داروهای خوراکی پیشگیری از بارداری که باعث افزایش CBG و در نتیجه، مقدار تام کورتیزول می‌شوند، می‌تواند سرکوب ترشح کورتیزول متعاقب مصرف دگزامتازون را دچار اختلال نماید. در صورت وجود تردید، باید این آزمون را ۴ تا ۶ هفته پس از قطع مصرف استروژن‌ها تکرار نمود. بیماران مبتلا به وضعیت‌های کوشینگ کاذب مانند وضعیت وابسته به الککل، و کسانی که به کوشینگ دوره‌ای مبتلا هستند، ممکن است جهت اثبات یا رد تشخیص کوشینگ تحت آزمایشات بیشتری مورد استفاده نیز ممکن است بر نتایج بررسی اثر بگذارد به طوری که در آزمون‌های مبتنی بر آنتی‌بادی برای اندازه‌گیری میزان کورتیزول آزاد در ادرار، میزان ویژگی

پیشرونده هستند، باید مورد آزمایش قرار داد (به ویژه اگر یافته‌های دارای ارزش تمایز بالا دیده شوند). در مواردی که به طور اتفاقی توده‌های غدد فوق‌کلیوی کشف می‌شوند، نیز کنارگذاشتن سندرم کوشینگ اندیکاسیون دارد.

اگر نتایج چندین آزمون با هم مطابقت داشته، سندرم کوشینگ را مطرح کنند، می‌توان تشخیص سندرم کوشینگ را مسجل دانست. این آزمون‌ها عبارتند از: افزایش ترشح کورتیزول آزاد در ادرار ۲۴ ساعته در سه بار جمع‌آوری ادرار، عدم سرکوب مناسب ترشح صبحگاهی کورتیزول پس از تجویز دگزامتازون در طول شب، و شواهد ناهماهنگی در چرخه ترشح کورتیزول همراه با سطوح بالای کورتیزول در نیمه شب، زمانی که به طور فیزیولوژیک، کمترین مقدار ترشح کورتیزول وجود دارد (شکل ۱۰-۴۰۶). عواملی که ممکن است بر نتایج این آزمون‌های تشخیصی اثر بگذارند، مانند عدم جمع‌آوری کامل ادرار ۲۴ ساعته، یا غیرفعال شدن



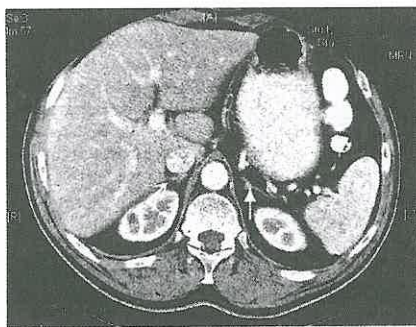
شکل ۱۰-۴۰۶ نحوه برخورد با بیماران مشکوک به ابتلا به سندرم کوشینگ. CHR، هورمون رها ساز کورتیکوتروپین؛ DEX، دکزامتازون.

غدد درون ریز انجام شود و با تشخیص علل وابسته به ACTH و مستقل از ACTH برای ترشح بیش از حد کورتیزول آغاز گردد (شکل ۱۰-۴۰۶). معمولاً در موارد ترشح خودکار و بیش از حد کورتیزول، سطح ACTH پلاسما کاهش می یابد (به علت افزایش بازخورد منفی بر هیپوتالاموس و هیپوفیز). در مقابل، بیماران مبتلا به سندرم

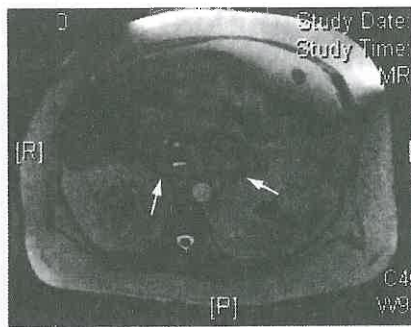
آزمون، یک مشکل شایع می باشد. نتایج این بررسی ها با استفاده از روش اسپکترومتری tandem mass با ویژگی بسیار بالا، بهبود یافته است.

**تشخیص افتراقی** ارزیابی بیماران مبتلا به سندرم کوشینگ اثبات شده باید توسط یک متخصص بیماری های

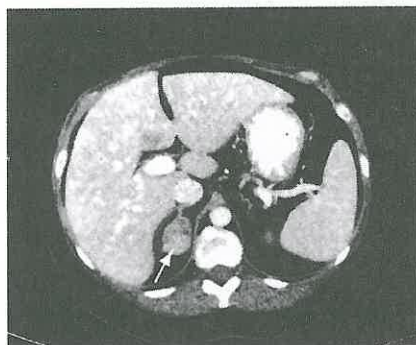




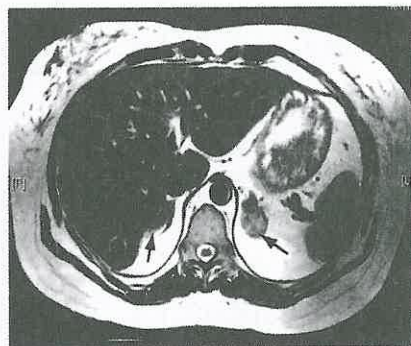
A



C



B



D

**شکل ۱۱-۴۰۶.** تصویربرداری از غدد فوق کلیوی در سندرم کوشینگ. A. تصویر CT اسکن غدد فوق کلیوی که شکل طبیعی غدد فوق کلیوی را نشان می دهد (پیکان ها). B. تصویر CT اسکن نشان دهنده یک آدنوم غده فوق کلیوی راست (پیکان) است، که باعث ایجاد سندرم کوشینگ شده است. C. تصویر MRI که هیپرپلازی دوطرفه غده فوق کلیوی به علت تحریک بیش از حد ACTH در بیماری کوشینگ را نشان می دهد. D. تصویر MRI نشان دهنده هیپرپلازی ماکروندولر دوطرفه غدد فوق کلیوی که باعث ایجاد سندرم کوشینگ شده است.

غدد فوق کلیوی و تعیین تراکم تومور برحسب واحد هانسفیلد (HU) پیش از دریافت ماده حاجب امکانپذیر می گردد که به افتراق ضایعات بدخیم و خوش خیم غدد فوق کلیوی کمک می کند.

برای موارد افزایش ترشح کورتیزول وابسته به ACTH (فصل ۴۰۳)، استفاده از MRI هیپوفیز، روش تصویربرداری انتخابی محسوب می شود اما در ۴۰٪ از بیماران به دلیل کوچک بودن تومور، هیچ ضایعه ای مشاهده نمی شود. به طور مشخص، محل آدنوم های هیپوفیز کورتیکوتروپ پس از تزریق گادولینیوم در تصاویر MRI نوع T<sub>1</sub>، واضحتر<sup>۱</sup> نمی شود. در تمامی موارد سندرم کوشینگ وابسته به

کوشینگ وابسته به ACTH دارای سطح پلاسمایی طبیعی یا افزایش یافته ACTH هستند به طوری که در برخی بیماران مبتلا به سندرم ترشح نابجای ACTH، سطوح بسیار بالای این ماده دیده می شود. مطلب مهم این است که تنها پس از مشخص شدن اینکه ترشح بیش از حد کورتیزول، وابسته به ACTH یا مستقل از ACTH است، باید از تصویربرداری استفاده نمود، زیرا ندول های هیپوفیز یا غدد فوق کلیوی به طور شایع در جمعیت عمومی یافت می شوند. در بیماران مبتلا به افزایش ثابت شده ترشح کورتیزول مستقل از ACTH، انجام تصویربرداری غدد فوق کلیوی اندیکاسیون دارد (شکل ۱۱-۴۰۶) که استفاده از CT اسکن بدون ماده حاجب، ارجح می باشد. با این روش، ارزیابی شکل



ترشح نابجای ACTH بسته به علت مورد ظن، باید از نظر سطح هورمون‌های روده‌ای در وضعیت ناشتایی، کرومोगرانین A، و میزان کلسیتونین در خون بررسی شوند و تشخیص فئوکروموسیتوما نیز در آنها به وسیله اطلاعات بیوشیمیایی کنار گذاشته شود.

### درمان سندرم کوشینگ

سندرم کوشینگ واضح در صورت عدم درمان، پیش‌آگهی ضعیفی خواهد داشت. در بیماری مستقل از ACTH، درمان مشتمل بر برداشتن تومور غده فوق‌کلیوی به وسیله جراحی است. برای برداشتن تومورهای کوچک می‌توان از روش‌های با تهاجم کمتر استفاده نمود اما برای تومورهای بزرگتر یا موارد مشکوک به بدخیمی، جراحی باز ترجیح داده می‌شود.

در بیماری کوشینگ، روش درمان انتخابی، برداشتن گزینشی تومور کورتیکوتروپ هیپوفیز معمولاً از خلال استخوان اسفنوئید است. این روش اگر توسط جراحی کاملاً متبحر انجام شود، باعث درمان اولیه در ۷۰ تا ۸۰ درصد بیماران خواهد گردید. با این حال، حتی پس از فروکش کردن اولیه علائم بیماری پس از جراحی، پیگیری درازمدت بیماران از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است، زیرا در تعداد قابل توجهی از بیماران، عود دیررس رخ می‌دهد. اگر بیماری هیپوفیز عود نماید، چند روش درمانی را می‌توان به کار برد، از جمله جراحی ثانویه، پرتودرمانی، پرتو - جراحی استروئکتیک، و برداشتن هر دو غده فوق‌کلیوی. انتخاب روش درمان کاملاً به شرایط ویژه هر بیمار بستگی خواهد داشت.

در برخی بیماران مبتلا به سندرم کوشینگ شدید و واضح (مثلاً هیپرتانسیون هیپوکالمیک غیرقابل کنترل یا علائم روان‌پریشی حاد) ممکن است درمان طبی جهت کنترل سریع ترشح بیش از حد کورتیزول طی دوره پیش از جراحی لازم باشد. همچنین بیماران مبتلا به کارسینوم‌های متاستازدهنده ترشح کننده گلوکوکورتیکوئید ممکن است نیازمند درمان دارویی طولانی‌مدت با داروهای ضد گلوکوکورتیکوئید باشند. در موارد سندرم ترشح نابجای

ACTH اثبات شده، برای تشخیص افتراقی بیماری کوشینگ هیپوفیزی و سندرم ترشح نابجای ACTH انجام آزمایشات بیشتر، ضروری است. این آزمایشات براساس این واقعیت طراحی شده‌اند که اکثر آدنوم‌های کورتیکوتروپ هیپوفیز تا حدودی ویژگی‌های تنظیمی دارند مثلاً با مصرف دوز بالای گلوکوکورتیکوئیدها، مقداری ترشح ACTH مهار می‌شود و پاسخ به CRH تا حدودی وجود دارد. در مقابل، موارد ترشح نابجای ACTH به طور تیپیک با تجویز دگزامتازون مهار نمی‌شوند و به تجویز CRH پاسخ نمی‌دهند (شکل ۱۰-۴۰۶). با این حال، باید توجه داشت که اقلیت کوچکی از تومورهای نابجای تولیدکننده ACTH، پاسخ‌های دینامیک مشابه تومورهای کورتیکوتروپ هیپوفیز را نشان می‌دهند. اگر نتایج این دو آزمون با هم همخوانی نداشتند یا اگر دلیل دیگری برای تردید وجود داشت، با انجام نمونه‌گیری دوطرفه از سینوس‌های تحتانی<sup>۱</sup> (IPSS) و نمونه‌گیری همزمان از خون سینوس‌های خارهای تحتانی راست و چپ و یک ورید محیطی برای اندازه‌گیری سطح ACTH می‌توان تشخیص را مسجل نمود. افزایش نسبت غلظت پلاسمایی ACTH در وریدی مرکزی به محیطی به بیشتر از ۲ در سطح پایه و به بیشتر از ۳ پس از گذشت ۵-۳ دقیقه از تزریق CRH، با حساسیت و ویژگی بالا نشان‌دهنده بیماری کوشینگ است (شکل ۱۰-۴۰۶). مطلب شایان توجه اینکه نتایج IPSS برای تعیین محل تومور، قابل اعتماد نیستند (یعنی پیش‌بینی محل تومور در غده هیپوفیز) زیرا نحوه تخلیه وریدی ناحیه هیپوفیز در افراد مختلف، تنوع زیادی دارد. مطلب مهم این است که پیش از انجام IPSS نباید از هیچ عامل کاهنده ترشح کورتیزول استفاده نمود.

اگر در آزمون‌های تشخیص افتراقی، وجود سندرم ترشح نابجای ACTH مطرح گردید، باید CT اسکن با قدرت تفکیک بالا و برش‌های نزدیک به هم از شکم و قفسه سینه جهت بررسی دقیق ریه، تیموس و لوزالمعده به عمل آید. اگر ضایعه‌ای یافت نشد، می‌توان از MRI قفسه سینه استفاده نمود زیرا تومورهای کارسینوئید معمولاً در تصاویر T<sub>2</sub>، به صورت ضایعات با سیگنال بالا مشخص می‌گردند. به علاوه، سینتی‌گرافی اکتروتاید در برخی موارد ممکن است مفید باشد زیرا تومورهای تولیدکننده ACTH غالباً دارای گیرنده‌های سوماتواستاتین هستند. بیماران مبتلا به سندرم

1- inferior petrosal sinus sampling

ACTH که نمی‌توان محل تومور را تعیین نمود، پزشک باید از بین درمان دارویی یا برداشتن دو غده فوق‌ کلیوی، درمان مناسب‌تر را انتخاب نماید. روش درمان جراحی، باعث درمان فوری بیماری می‌شود اما بیمار در تمام طول زندگی به درمان جایگزینی گلوکوکورتیکوئیدها نیاز خواهد داشت. در این بیماران، استفاده از روش‌های تصویربرداری معمول در پیگیری بیماران جهت شناسایی منبع ترشح نابجای ACTH حائز اهمیت می‌باشد.

داروهای خوراکی که دارای اثرات ثابت‌شده در درمان سندرم کوشینگ هستند، متی‌راپون<sup>۱</sup> و کتوکونازول می‌باشند. متی‌راپون تولید کورتیزول را با مهار آنزیم  $11\beta$ -هیدروکسیلاز، مهار می‌کند (شکل ۱-۴۰۶)، در حالی که داروی ضد قارچ کتوکونازول، مراحل اولیه تولید استروئیدها را مهار می‌کند. دوز آغاز درمان به طور تیپیک در مورد متی‌راپون، ۵۰۰ mg سه بار در روز (حداکثر دوز، ۶g) و در مورد کتوکونازول، ۲۰۰ mg سه بار در روز (حداکثر دوز ۱۲۰۰ mg) است. میتوتان<sup>۲</sup>، یک مشتق حشره کش  $o,p'$ DDD، نیز یک داروی مهارکننده غدد فوق‌کلیوی است که در کاهش تولید کورتیزول مؤثر می‌باشد. با توجه به الگوی عوارض جانبی این دارو، شایع‌ترین کاربرد آن در درمان کارسینوم غدد فوق‌کلیوی می‌باشد اما درمان با دوز پایین دارو (۵۰۰ تا ۱۰۰۰ میلی‌گرم در روز) برای درمان سندرم کوشینگ خوش‌خیم نیز استفاده شده است. در موارد شدید تولید بیش از حد کورتیزول، اتومیدیت<sup>۳</sup> نیز جهت کاهش تولید کورتیزول استفاده شده است. این دارو در دوزهای پایین و غیربیهوش‌کننده، به صورت انفوزیون داخل وریدی مداوم تجویز می‌شود.

پس از برداشتن موفقیت‌آمیز یک تومور تولیدکننده ACTH یا کورتیزول، محور HPA به صورت سرکوب شده باقی می‌ماند. بنابراین لازم است درمان جایگزینی هیدروکورتیزون در زمان انجام جراحی آغاز شود و به تدریج در دوره بهبودی، دوز آن کاهش یابد تا تطابق فیزیولوژیک با سطح کورتیزول طبیعی در بدن بیمار روی دهد. بسته به شدت و مدت زمان ترشح بیش از حد کورتیزول، ممکن است چندین ماه یا حتی چند سال تا برقراری عملکرد طبیعی محور HPA، زمان نیاز باشد.

## ترشح بیش از حد مینرالوکورتیکوئیدها

### همه‌گیرشناسی

پس از توصیف اولین بیمار مبتلا به آدنوم غدد فوق‌کلیوی ترشح‌کننده آلدوسترون (سندرم Conn)، تصور می‌شد ترشح بیش از حد مینرالوکورتیکوئیدها یک علت نادر هیپرتانسیون باشد. با این حال، در مطالعات غربالگری بیماران مبتلا به هیپرتانسیون، اکنون میزان شیوع این بیماری، بسیار بالاتر و حدود ۵ تا ۱۲٪ مشخص شده است. میزان شیوع این بیماری در افراد دچار هیپرتانسیون هیپوکالمیک، بیشتر است.

**سبب‌شناسی** شایع‌ترین علت ترشح بیش از حد مینرالوکورتیکوئیدها، آلدوسترون‌یسم اولیه است که نشان‌دهنده تولید بیش از حد آلدوسترون توسط ناحیه گلوومرولوزای غده فوق‌کلیوی می‌باشد. هیپرپلازی میکروندولر دوطرفه غدد فوق‌کلیوی تا حدودی از آدنوم‌های یکطرفه غدد فوق‌کلیوی شایع‌تر است (جدول ۳-۴۰۶). هیپرپلازی دوطرفه غدد فوق‌کلیوی معمولاً به صورت میکروندولر است اما ممکن است حاوی ندول‌های بزرگی باشد که با یک آدنوم یک‌طرفه اشتباه گرفته شوند. در موارد نادر، آلدوسترون‌یسم اولیه به علت یک کارسینوم قشر غدد فوق‌کلیوی ایجاد می‌شود. در بیماران جوانتر و در افرادی که تومورهای بزرگی دارند، باید به فکر وجود کارسینوم بود زیرا آدنوم‌های خوش‌خیم تولیدکننده آلدوسترون معمولاً قطری کمتر از ۲ سانتی‌متر دارند.

یک علت نادر افزایش ترشح آلدوسترون، آلدوسترون‌یسم قابل درمان با گلوکوکورتیکوئید<sup>۴</sup> (GRA) است که به علت وجود یک ژن کایمری به وجود می‌آید. این ژن کایمری در نتیجه وقوع کراس‌اور بین توالی‌های پروموتور ژن‌های *CYP11B2*، *CYP11B1* ایجاد می‌شود (این دو ژن به ترتیب در تولید گلوکوکورتیکوئیدها و مینرالوکورتیکوئیدها نقش دارند) (شکل ۱-۴۰۶). این بازآرایی ژنی باعث می‌شود رونویسی ژن *CYP11B2* تحت کنترل سیستم علامت‌دهی گیرنده ACTH قرار گیرد و در نتیجه، تولید آلدوسترون بجای اینکه توسط رنین تنظیم شود، توسط ACTH کنترل می‌گردد. سابقه خانوادگی در این بیماران می‌تواند مفید باشد

1- Metyrapone

2- Mitotane

3- etomidate

4- glucocorticoid-remediable aldosteronism

جدول ۳-۴۰۶ علل افزایش ترشح مینرالوکورتیکوئیدها		
درصد	مکانیسم	علل افزایش میزان مینرالوکورتیکوئیدها
هیپرآلدوسترونیسم اولیه		
۶۰	ترشح خودکار آلدوسترون	آدنوم قشر غده فوق کلیه (conn)
۶۰	ترشح خودکار آلدوسترون	هیپرپلازی دوطرفه قشر غده فوق کلیه (میکروندولر)
<۱	وقوع کراس اور بین ژن های <i>CYP11B1</i> و <i>CYP11B2</i> باعث تولید آلدوسترون تحت کنترل ACTH می شود	هیپرآلدوسترونیسم قابل درمان با گلوکوکورتیکوئید (هیپرآلدوسترونیسم قابل مهار با دکزامتازون)
سایر علل (نادر)		
<۱	وقوع جهش هایی در ژن <i>HSD11B2</i> باعث اختلال در تبدیل کورتیزول در کلیه ها به کورتیزون و افزایش فعال سازی گیرنده مینرالوکورتیکوئیدها توسط کورتیزول می شود	سندرم افزایش واضح ترشح مینرالوکورتیکوئیدها (SAME)
	افزایش میزان کورتیزول از توانایی آنزیم <i>HSD11B2</i> در تبدیل کورتیزول به کورتیزون فراتر می رود و کورتیزول باعث فعال شدن گیرنده مینرالوکورتیکوئیدی می شود	سندرم کوشینگ
	جهش در گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی باعث افزایش تولید کورتیزول می شود و غلظت بالای کورتیزول باعث افزایش تحریک گیرنده مینرالوکورتیکوئیدی می گردد	مقاومت به گلوکوکورتیکوئیدها
	ترشح بیش از حد و خودکار آلدوسترون و/یا DOC	کارسینوم قشر غده فوق کلیوی
	تجمع DOC به علت جهش در ژن های <i>CYP17A1</i> یا <i>CYP11B1</i>	هیپرپلازی مادرزادی غدد فوق کلیوی
	به علت بروز جهش هایی در ژن گیرنده مینرالوکورتیکوئیدی، پروژسترون به عنوان یک لیگاند غیرطبیعی برای این گیرنده عمل می کند	هیپر تانسیون ناشی از پروژسترون
	وقوع جهش در زیرواحدهای $\beta$ یا $\gamma$ کانال ENaC باعث کاهش تخریب این کانال شده، مدت طولانی تری این کانال در وضعیت باز در غشای سلول ها باقی می ماند و در نتیجه، اثرات مینرالوکورتیکوئیدها تسهیل می گردد	سندرم Liddle

(شکل ۷-۴۰۶). این وضعیت به علت جهش های غیرفعال کننده ژن *HSD11B2* ایجاد می شود که باعث می شوند سندرم افزایش واضح ترشح مینرالوکورتیکوئیدها (AME) روی دهد. این سندرم به طور مشخص با هیپر تانسیون هیپو کالمیک شدید در دوران کودکی بروز می کند. با این حال، جهش های خفیف تر ممکن است باعث بروز هیپر تانسیون همراه با سطح پتاسیم پلاسمایی طبیعی در دوران بزرگسالی شوند (AME تیپ II). مهار آنزیم *HSD2-11β* به علت مصرف نوشیدنی های الکلی و همچنین فراتر رفتن سطح کورتیزول از توانایی تبدیل آنزیم

زیرا شواهد انتقال توارث غالب هیپر تانسیون در این خانواده ها دیده می شود. تشخیص این اختلال مهم می باشد زیرا ممکن است این بیماری با هیپر تانسیون زودرس و حملات سکته مغزی همراه باشد. به علاوه، مهار ترشح گلوکوکورتیکوئیدها می تواند تولید آلدوسترون را کاهش دهد. سایر علل نادر ترشح بیش از حد مینرالوکورتیکوئیدها در جدول ۳-۴۰۶ مشاهده می شوند. یک علت مهم این وضعیت، اتصال بیش از حد و فعال سازی گیرنده مینرالوکورتیکوئیدها توسط یک استروئید دیگر بجز آلدوسترون می باشد. کورتیزول اگر به طور مؤثر توسط *HSD2-11β* در کلیه به کورتیزون تبدیل و غیرفعال نشود، می تواند به عنوان یک مینرالوکورتیکوئید قوی عمل نماید

سرمی سدیم به علت احتباس همزمان مایعات در حد طبیعی باقی می‌ماند که در برخی موارد، ادم محیطی نیز دیده می‌شود. با مصرف داروهای تیازیدی ممکن است هیپوکالمی تشدید گردد زیرا این داروها میزان ورود سدیم به توبول‌های دیستال کلیوی را افزایش داده، دفع پتاسیم را افزایش می‌دهند. هیپوکالمی شدید ممکن است باعث ضعف عضلانی، میوپاتی واضح پروگزیمال و یا حتی فلج هیپوکالمیک شود. آلكالوز شدید ممکن است باعث بروز کرامپ‌های عضلانی و در موارد شدید، تتانی شود.

**تشخیص** در حال حاضر انجام بررسی‌های غربالگری برای تشخیص ترشح بیش از حد مینرالوکورتیکوئیدها برای همه مبتلایان به هیپوتانسیون توصیه نمی‌شود؛ این غربالگری‌ها باید تنها در کسانی که دچار هیپرتانسیون مقاوم به درمان، هیپرتانسیون توأم با هیپوکالمی یا توده‌های غدد فوق‌کلیوی یا هیپرتانسیون پیش از سن ۴۰ سالگی هستند انجام شوند (شکل ۱۲-۴۰۶). آزمون غربالگری پذیرفته شده، اندازه‌گیری همزمان سطح پلاسمای رنین و آلدوسترون و محاسبه نسبت غلظت آلدوسترون - رنین (ARR) است (شکل ۱۲-۴۰۶)؛ پیش از انجام این آزمون باید سطح پلاسمای پتاسیم به حد طبیعی رسانده شود. توقف مصرف داروهای فشارخون ممکن است در برخی بیماران، مشکل برانگیز باشد (به ویژه بیماران مبتلا به هیپرتانسیون شدید). بنابراین برای کاربردهای عملی، در مرحله اول مصرف داروهای فشارخون توسط بیمار ادامه می‌یابد و فقط مصرف داروهای آنتاگونیست گیرنده مینرالوکورتیکوئیدی حداقل ۴ هفته پیش از اندازه‌گیری ARR متوقف می‌گردد. سایر داروهای فشارخون معمولاً بر نتایج آزمون ARR اثر نمی‌گذارند بجز داروهای مسدودکننده گیرنده بتا که باعث نتایج مثبت کاذب و داروهای مهارکننده ACE/ATIR که باعث نتایج منفی کاذب در موارد خفیف می‌شوند (جدول ۴-۴۰۶).

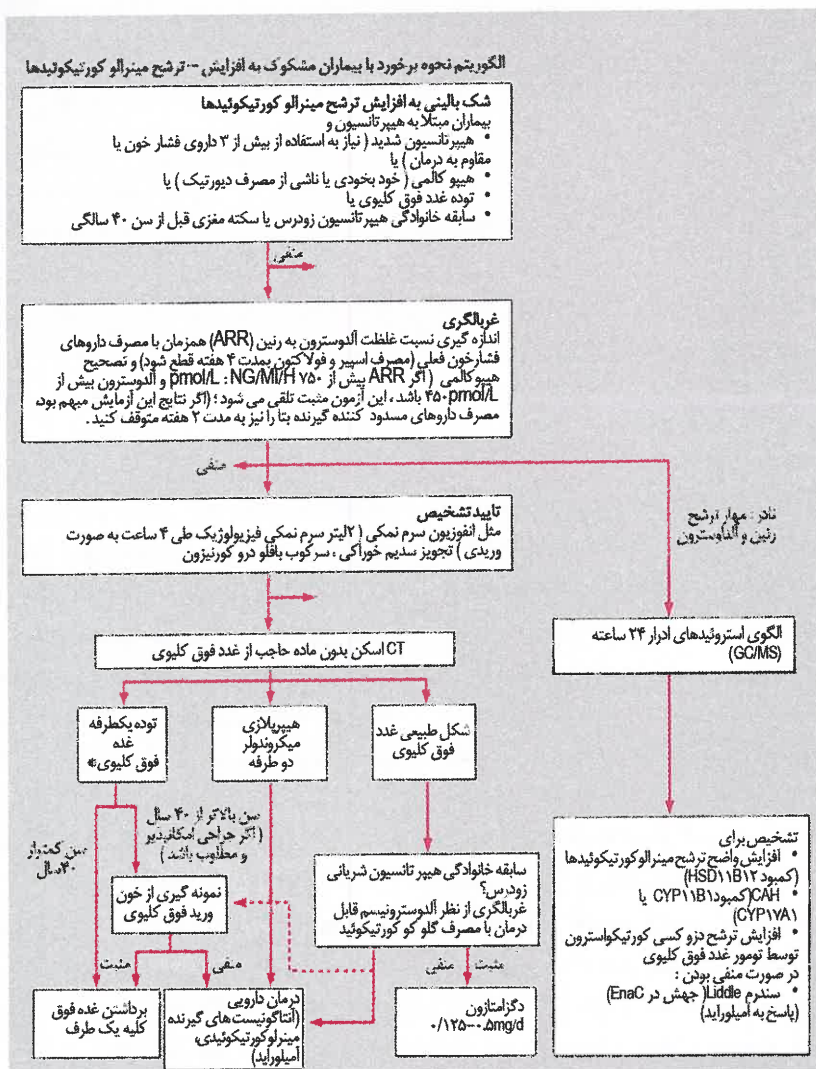
اگر میزان ARR از  $750 \text{ pmol/L} \cdot \text{ng/mL}$  در ساعت بیشتر باشد، همراه با مقادیر آلدوسترون طبیعی یا افزایش یافته، آزمون ARR مثبت تلقی می‌شود (شکل ۱۲-۴۰۶).

11 $\beta$ -HSD2 در سندرم کوشینگ نیز می‌تواند باعث بروز هیپرتانسیون هیپوکالمیک شوند. دزوکسی کورتیکواسترون (DOC) نیز می‌تواند به گیرنده مینرالوکورتیکوئیدها متصل شود و آن را فعال سازد و در نتیجه، اگر غلظت آن افزایش یابد، می‌تواند باعث بروز هیپرتانسیون شود. افزایش غلظت DOC می‌تواند به علت ترشح خودکار DOC از یک کارسینوم قشر غده فوق‌کلیوی روی دهد؛ همچنین در موارد هیپرپلازی مادرزادی غدد فوق‌کلیوی ناشی از کمبود آنزیم CYP11B1 ( $\beta 11$ ) - هیدروکسیلاز یا CYP17A1 ( $\alpha 17$ ) - هیدروکسیلاز نیز ممکن است DOC تجمع یابد (شکل ۱-۴۰۶). به صورت نادر، در افراد حامل نوعی جهش در گیرنده مینرالوکورتیکوئیدها که حاصل آن تسهیل اتصال به پروژسترون به گیرنده و فعال‌سازی آن است نیز ممکن است پروژسترون باعث بروز هیپرتانسیون هیپوکالمیک شود. پروژسترون به صورت فیزیولوژیک و طبیعی، مقداری فعالیت ضد مینرالوکورتیکوئیدی دارد. در نهایت، افزایش فعالیت مینرالوکورتیکوئیدی ممکن است در جهش‌های زیر واحد  $\beta$  یا  $\gamma$  از ENaC دیده شود. این جهش‌ها، تعامل ENaC با Nedd4 (شکل ۷-۴۰۶) را مختل کرده، ورود گیرنده به داخل سلول و تخریب آن را کاهش می‌دهند. وجود ENaC دائماً فعال باعث بروز هیپرتانسیون هیپوکالمیک می‌شود که این وضعیت به صورت اتوزوم غالب به ارث رسیده، سندرم لیدل<sup>۱</sup> نامیده می‌شود.

**تظاهرات بالینی** افزایش فعال‌سازی گیرنده مینرالوکورتیکوئیدی باعث تخلیه پتاسیم از بدن و تجمع سدیم می‌شود. تجمع سدیم باعث افزایش حجم خارج سلولی و حجم پلاسما می‌شود. افزایش فعالیت ENaC نیز باعث تخلیه یون هیدروژن از بدن و بروز آلكالوز متابولیک می‌شود. آلدوسترون همچنین اثر مستقیمی بر سیستم عروقی دارد، به طوری که بازآرایی<sup>۲</sup> عضله قلبی را افزایش و ظرفیت پذیرش<sup>۳</sup> سیستم عروقی را کاهش می‌دهد. افزایش میزان آلدوسترون ممکن است باعث آسیب مستقیم میوکارد و گلومرول‌های کلیوی شود (علاوه بر آسیب‌های ناشی از هیپرتانسیون سیستمیک).

علامت برجسته ترشح بیش از حد مینرالوکورتیکوئیدها، بروز هیپرتانسیون هیپوکالمیک است. در این بیماران، غلظت





**شکل ۱۲-۴۰۶** نحوه برخورد و درمان بیماران مشکوک به افزایش ترشح مینرالوکورتیکوئیدها. بررسی تومورهای غدد فوق کلیوی مطابق شکل ۱۲-۳۴۲ انجام شود. GC/MS، کروماتوگرافی گازی/اسپکترومتري جرمي.

اندازه‌گیری مبتنی بر آنتی‌بادی برای سطح سرمی آلدوسترون به اندازه نتایج اسپکترومتری tandem mass قابل اعتماد نیستند اما این روش همه جا در دسترس نمی‌باشد. از آنجایی که آزمون ARR دارای اعتبار بهینه نمی‌باشد، تشخیص افزایش ترشح مینرالوکورتیکوئیدها در بیماری که آزمون ARR مثبت دارد، باید توسط یک متخصص

اگر تنها بر نتایج ARR تکیه شود، هنگامی که میزان رنین بسیار پایین است، احتمال نتایج مثبت کاذب در آزمون ARR بیشتر می‌شود. ویژگی‌های آزمون‌های بیوشیمیایی مورد استفاده نیز حائز اهمیت می‌باشند. برخی آزمایشگاه‌ها فعالیت رنین پلاسما را اندازه می‌گیرند در حالی که برخی دیگر، غلظت رنین پلاسما را اندازه‌گیری می‌کنند. روش‌های



جدول ۴-۴۰ اثرات داروهای فشارخون بر نسبت آلدوسترون-رنین (ARR)

دارو	اثر بر رنین	اثر بر آلدوسترون	اثر خالص بر ARR
داروهای مسدودکننده $\beta$	↓	↑	↑
داروهای مسدودکننده $\alpha_1$	→	→	→
داروهای محرک گیرنده سمپاتیک $\alpha_2$	→	→	→
داروهای مهارکننده ACE	↑	↓	↓
داروهای مهارکننده ATIR	↑	↓	↓
داروهای آنتاگونیست کلسیم	→	→	→
داروهای مدر	(↑)	(↑)	→/(↓)

اختصارات: ACE، آنزیم مبدل آنژیوتانسین؛ ATIR، گیرنده آنژیوتانسین II تیپ ۱.

میکروندولر دوطرفه و آدنوم یک طرفه غدد فوق کلیوی تنها زمانی لازم است که انجام جراحی، مطلوب و معقول باشد. در نتیجه، نمونه گیری انتخابی از ورید فوق کلیوی<sup>۱</sup> (AVS) را تنها باید در موارد کاندید جراحی انجام داد که ضایعه واضحی در CT اسکن آنها وجود ندارد و یا شواهد ضایعه یک طرفه در بیماران مسن تر از ۴۰ سال مشاهده می گردد (در بیماران مسن تر از ۴۰ سال، احتمال وجود آدنومهای فوق کلیوی غیرفعال از نظر ترشح درونریز، بیشتر است؛ شکل ۱۲-۴۰۶). AVS جهت مقایسه سطح آلدوسترون در خون ورید اجوف تحتانی و خون وریدهای فوق کلیوی راست و چپ استفاده می شود. برای اطمینان از محل صحیح کاتتر در وریدهای فوق کلیوی باید به طور همزمان در AVS، میزان کورتیزول نیز اندازه گیری شود و اختلاف غلظت کورتیزول بیشتر از ۳ بین خون ورید اجوف تحتانی و وریدهای فوق کلیوی مشاهده گردد. برای تعیین محل تومور در یک طرف، باید نسبت غلظت آلدوسترون/کورتیزول در یک سمت، حداقل ۲ برابر سمت دیگر باشد. AVS یک روش بررسی پیچیده است که نیازمند یک متخصص رادیولوژی مداخله ای متبحر است. حتی در این شرایط نیز ورود کاتتر به ورید فوق کلیوی راست می تواند مشکل باشد، در صورت عدم ورود کاتتر به ورید فوق کلیوی اعتبار این آزمون خدشه دار می شود. در مورد اینکه کاتتریزاسیون وریدهای فوق کلیوی باید به طور همزمان یا پشت سرهم انجام شود و همچنین در مورد اینکه آیا استفاده از ACTH، قدرت تشخیص AVS را افزایش می دهد یا خیر،

بیماری های غدد درون ریز مسجل شود. راحت ترین آزمایش برای این امر، انجام آزمون انفوزیون سالین است که طی این آزمون، ۲ لیتر سالین فیزیولوژیک طی دوره ای ۴ ساعته به صورت داخل وریدی تجویز می شود. عدم کاهش ترشح آلدوسترون به کمتر از  $140 \text{ pmol/L}$  ( $\Delta \text{ng/dL}$ ) نشان دهنده ترشح بیش از حد و خودکار مینرالوکورتیکوئیدها می باشد. سایر آزمون ها برای این امر عبارتند از: آزمون تجویز یکجای سدیم خوراکی (۳۰۰ میلی مول NaCl در روز به مدت ۳ روز) یا آزمون مهار با تجویز فلودروکورتیزون ( $0.1 \text{ mg/kg}$  هر ۶ ساعت همراه با ۳۰۰ میلی مول NaCl هر ۸ ساعت به مدت ۴ روز)؛ آزمون دوم می تواند مشکل ساز باشد زیرا با خطر بروز هیپوکالمی شدید و افزایش هیپرتانسیون همراه است. در بیماران دچار هیپرتانسیون واضح هیپوکالمیک، آزمون ARR شدیداً مثبت و افزایش سطح آلدوسترون به طور همزمان، معمولاً به انجام آزمون های تأیید تشخیص نیاز نیست.

**تشخیص های افتراقی و درمان** پس از مسجل ساختن تشخیص هیپرآلدوسترونیسم، قدم بعدی استفاده از تصویربرداری غدد فوق کلیوی جهت تشخیص علت می باشد. گرفتن تصاویر CT اسکن با برش های ظریف از ناحیه غدد فوق کلیوی، روش انتخابی است زیرا مشاهده شکل غدد فوق کلیوی را به بهترین شکل ممکن می سازد. تومورهای بزرگتر مشکوک به بدخیمی به راحتی در تصاویر CT اسکن قابل مشاهده هستند اما ضایعات کوچکتر از ۵ میلی متر ممکن است در این تصاویر دیده نشوند. افتراق هیپرپلازی

نسبت به میزان کورتیزون آزاد، SAME را مطرح می‌کند که می‌تواند با تجویز دگزامتازون درمان شود. تعیین الگوی استروئیدها توسط GC/MS همچنین استروئیدهای تولیدشده در موارد کمبود CYP11B1 و CYP17A1 یا الگوی ترشح نامنظم استروئیدها در کارسینومهای غدد فوق‌ کلیوی ترشح کننده DOC را مشخص می‌سازد (شکل ۱۲-۴۰۶). اگر الگوی GC/MS طبیعی باشد، باید سندرم لیدل را مطرح نمود. این سندرم به خوبی با تجویز آمیلوراید درمان می‌شود اما به مصرف آنتاگونیست‌های گیرنده مینرالوکورتیکوئیدی پاسخ نمی‌دهد زیرا در این سندرم، نقص ناشی از فعال بودن دائمی کانال ENaC است.

### نحوه برخورد با بیمار: تشخیص اتفاقی توده غده فوق‌کلیوی

**همه گیرشناسی** توده‌های غدد فوق‌کلیوی که به صورت اتفاقی کشف می‌شوند، شایع هستند و معمولاً اینسیدنتالومای آدرنال<sup>۱</sup> نامیده می‌شوند و با توجه به تصاویر CT اسکن و اتوپسی‌ها، حداقل در ۲٪ از جمعیت عمومی وجود دارند. میزان شیوع این توده‌ها با افزایش سن بیشتر می‌شود، به طوری که در سن ۴۰ سالگی ۱٪ و در سن ۷۰ سالگی ۷٪ می‌باشد.

**سبب شناسی** اکثر تومورهای منفرد غدد فوق‌کلیوی، نئوپلاسم‌های تک‌دودمانی هستند. تومورهای غدد فوق‌کلیوی می‌تواند یکی از ویژگی‌های چندین سندرم ژنتیکی از جمله MEN-1 (*MEN1*)، MEN-2 (*RET*)، مجموعه Carney (*PRKARIA*) و سندرم مک‌کیون - آلبرایت (*GNASI*)، باشد. جهش‌های سوماتیک در ژن‌های *MEN1*، *GNASI* و *PRKARIA* در گروه اندکی از آدنوم‌های تک‌گیر قشر غده فوق‌کلیه شناسایی شده‌اند. بیان و تولید نابجای گیرنده‌های غشایی (گیرنده پپتید مهاری معده،  $\alpha$  و  $\beta$  - آدرنرژیک، LH، گیرنده وازوپرسین  $V_1$  و گیرنده اینترلوکین - ۱) در برخی موارد تک‌گیر هیپرپلازی ماکرونودولر قشر غده فوق‌کلیه شناسایی شده است.

اکثر ندول‌های غدد فوق‌کلیوی، آدنوم‌های قشر غده فوق‌کلیه هستند که از نظر ترشح هورمون‌های درون‌ریز،

هنوز اتفاق نظر وجود ندارد.

بیماران جوانتر از ۴۰ سال که در آنها افزایش ترشح مینرالوکورتیکوئیدها ثابت شده و ضایعه‌ای در یک غده فوق‌کلیه دارند، مستقیماً برای جراحی معرفی می‌شوند. همچنین در بیمارانی که با استفاده از آزمون AVS معتبر، وجود یک ضایعه یکطرفه در آنها ثابت شده است، انجام جراحی اندیکاسیون دارد. روش برداشتن غدد فوق‌کلیوی با استفاده از لاپاراسکوپي ارجح است. بیمارانی که کاندید جراحی نیستند، یا شواهد هیپرپلازی دوطرفه در تصاویر CT یا آزمون AVS دارند، باید با تجویز دارو درمان شوند (شکل ۱۲-۴۰۶). پیش از انجام جراحی می‌توان از درمان دارویی جهت اجتناب از هیپوآلدوسترونیسم پس از جراحی استفاده نمود که عمدتاً از اسپرونولاکتون (آنتاگونیست گیرنده مینرالوکورتیکوئیدی) استفاده می‌شود. این دارو را با دوز ۱۲/۵ تا ۵۰ میلی‌گرم دو بار در روز می‌توان آغاز نمود و تا حداکثر ۴۰۰ میلی‌گرم در روز افزایش داد تا فشارخون کنترل شود و سطح پتاسیم به میزان طبیعی باز گردد. عوارض جانبی این دارو عبارتند از: نامنظمی عادت ماهیانه، کاهش میل جنسی و بزرگی پستان‌ها. از داروی eplerenone نیز می‌توان استفاده نمود که آنتاگونیست اختصاصی‌تر گیرنده مینرالوکورتیکوئید می‌باشد. این دارو را با دوز ۲۵ میلی‌گرم دو بار در روز آغاز و تا حداکثر ۲۰۰ mg در روز می‌توان افزایش داد. داروی مفید دیگر، آمیلوراید با دوز ۵ تا ۱۰ میلی‌گرم دو بار در روز است که مسدودکننده کانال سدیم می‌باشد.

در بیماران دارای شکل طبیعی غدد فوق‌کلیوی و سابقه خانوادگی هیپرتانسیون شدید و زودرس، باید تشخیص GRA را مطرح نمود و آزمون‌های ژنتیکی را انجام داد. درمان بیماران مبتلا به GRA، تجویز دگزامتازون با حداقل دوز لازم جهت کنترل فشارخون است. برخی بیماران به مصرف داروهای آنتاگونیست گیرنده مینرالوکورتیکوئیدی نیز نیاز دارند.

تشخیص موارد ترشح بیش از حد مینرالوکورتیکوئیدهای غیر از آلدوسترون، با توجه به مهار ترشح رنین و آلدوسترون همراه با هیپرتانسیون هیپوکالمیک مطرح می‌شود. بهترین روش برای تشخیص این موارد، تعیین الگوی متابولیت‌های استروئیدی ادرار توسط کروماتوگرافی گازی/ اسپکترومتری جرمی (GC/MS) می‌باشد. افزایش میزان کورتیزول آزاد

بدخیم غدد فوق‌ کلیوی، متاستازهای منشأ گرفته از سایر تومورهای توپر هستند (جدول ۵-۴۰۶).

**تشخیص افتراقی و درمان** بیماران دارای یک توده غده فوق‌ کلیوی بزرگتر از ۱ سانتی‌متر باید مورد ارزیابی قرار گیرند. دو پرسش کلیدی را باید در مورد این بیماران پاسخ داد: (۱) آیا تومور به طور خودکار هورمون‌هایی ترشح می‌کند که می‌توانند اثرات زیانباری بر سلامتی داشته باشند؟ و (۲) آیا توده غده فوق‌ کلیوی، خوش‌خیم است یا بدخیم؟

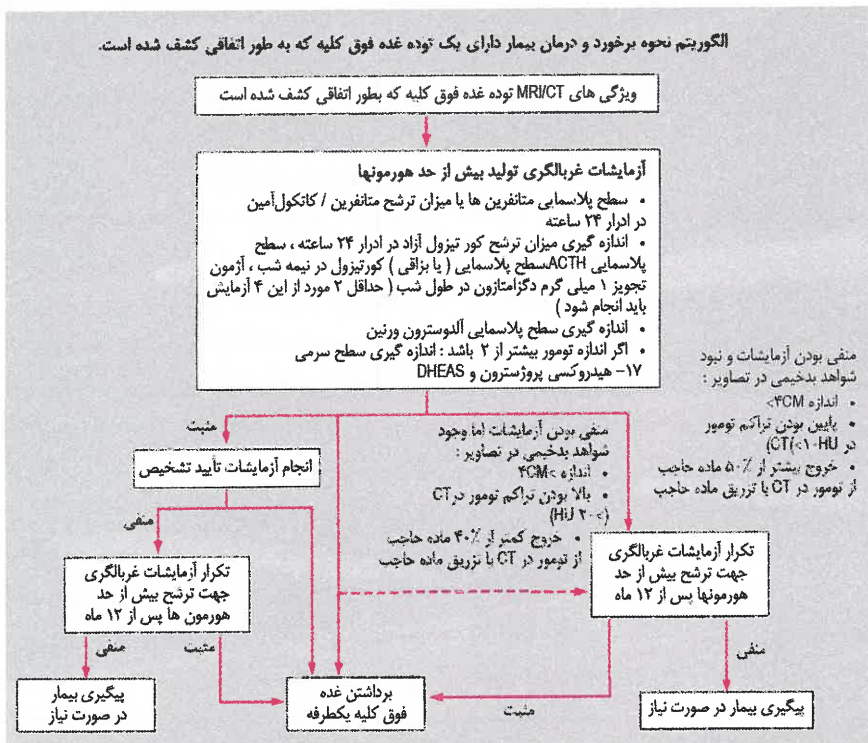
ترشح هورمون‌ها توسط یک توده غده فوق‌ کلیه در طی یک دوره زمانی روی می‌دهد، به طوری که تظاهرات بالینی به تدریج و موازی با سطح هورمون افزایش می‌یابد. کنار گذاشتن ترشح بیش از حد کاتکول‌آمین‌ها توسط یک فئوکروموسیتوما منشأ گرفته از مدولای غده فوق‌ کلیه، جزئی ضروری از بررسی تشخیصی این تومورها می‌باشد (شکل ۱۳-۴۰۶). به علاوه، لازم است ترشح خودبخود کورتیزول و آلدوسترون که به ترتیب باعث ایجاد سندرم کوشینگ و آلدوسترون‌سم اولیه می‌شوند، کنار گذاشته شوند. توده‌های Incidentaloma غده فوق‌ کلیه با سطوح پایین‌تر ترشح خودکار کورتیزول همراه هستند و ممکن است این بیماران فاقد ویژگی‌های بالینی واضح سندرم کوشینگ باشند. با این حال، این بیماران ممکن است یک یا چند جزء سندرم متابولیک را دارا باشند (مثل چاقی، دیابت تیپ ۲، یا هیپرتانسیون). در مورد درمان بهینه بیماران مبتلا به سندرم کوشینگ خفیف یا تحت بالینی هنوز اتفاق نظر وجود ندارد. تولید بیش از حد پیش‌ساز آندروژن‌های غده فوق‌ کلیه یعنی DHEA و شکل سولفات آن، نادر می‌باشد و شایع‌ترین علت آن، کارسینوم قشر غده فوق‌ کلیوی است. تولید ترکیبات پیش‌ساز استروئیدها مانند ۱۷ - هیدروکسی پروژسترون نیز در این تومورها افزایش می‌یابد.

برای افتراق توده‌های خوش‌خیم و بدخیم غدد فوق‌ کلیوی، روش‌های تصویربرداری نسبتاً حساس هستند اگرچه ویژگی این روش‌ها کمتر از حد بهینه است. CT اسکن، روش تصویربرداری انتخابی برای تصویربرداری از غدد فوق‌ کلیوی می‌باشد (شکل ۱۱-۴۰۶). با افزایش قطر توده غدد فوق‌ کلیوی، خطر وجود کارسینوم قشر غدد فوق‌ کلیوی، فئوکروموسیتوما و میلولیوم خوش‌خیم غدد

توده خوش‌خیم	درصد شیوع (%)	طبقه‌بندی توده‌های یک طرفه غدد فوق‌ کلیوی
آدنوم قشر غده فوق‌ کلیه		
غیرفعال از نظر ترشح هورمون	۸۵-۶۰	
تولیدکننده کورتیزول	۱۰-۵	
تولیدکننده آلدوسترون	۵-۲	
فئوکروموسیتوما	۱۰-۵	
میلولیوم غدد فوق‌ کلیوی	< ۱	
گانگلیونوروم غدد فوق‌ کلیوی	< ۰/۱	
همانز بوم غدد فوق‌ کلیوی	< ۰/۱	
کیست غدد فوق‌ کلیوی	< ۱	
همانوم غدد فوق‌ کلیوی / انفارکتوس خونریزی‌دهنده	< ۱	
بی‌بایینی		
انکوسیتوم قشر غده فوق‌ کلیوی	< ۱	
بدخیم		
کارسینوم غدد فوق‌ کلیوی	۵-۲	
فئوکروموسیتوم بدخیم	< ۱	
نوروبلاستوم غدد فوق‌ کلیوی	< ۰/۱	
لنفوم (شامل لنفوم اولیه غدد فوق‌ کلیوی)	< ۱	
متاستازها (شایع‌ترین موارد از ریه و پستان)	۱۵	

**توجه:** بزرگی / توده‌های دوطرفه غدد فوق‌ کلیوی ممکن است به علت هیپرپلازی مادرزادی غدد فوق‌ کلیوی، هیپرپلازی دوطرفه ماکرونودولر، خونریزی دوطرفه (به علت سندرم آنتی فسفولیپید یا سندرم وانرهاوس - فریدریش ناشی از سپسیس)، گرانولوم، آمیloidوز و بیماری‌های ارتشاحی مانند سل روی دهد.

غیرفعال می‌باشند. با این حال، در مطالعات بزرگ تا ۲۵٪ از ندول‌های غدد فوق‌ کلیوی از نظر تولید هورمون فعال بوده‌اند (آدنوم‌های تولیدکننده کورتیزول یا آلدوسترون در قشر غده فوق‌ کلیه یا فئوکروموسیتومای توأم با ترشح بیش از حد کاتکول‌آمین‌ها؛ جدول ۵-۴۰۶). کارسینوم قشر غدد فوق‌ کلیه نادر است اما در ۵٪ از بیماران، علت ایجاد یک توده قشر غده فوق‌ کلیوی می‌باشد. با این حال، شایع‌ترین علت توده‌های



شکل ۱۳-۴۰۶ نحوه برخورد و درمان با بیمار دارای یک توده غده فوق کلیه که به طور اتفاقی کشف شده است.

که اکثر ضایعات بدخیم، لبوله و غیریکنواخت به نظر می‌رسند. فئوکروموسیتوما و میولپیومای غدد فوق کلیوی نیز ممکن است به صورت لبوله و غیریکنواخت به نظر برسند. می‌توان به کمک تصاویر CT اسکن و اندازه‌گیری زمان خروج ماده حاجب از تومور پس از ۱۵ دقیقه اطلاعات دیگری در خصوص تومور به دست آورد. میزان خروج ماده حاجب پس از ۱۵ دقیقه در ضایعات خوش‌خیم، بیشتر از ۵۰٪ و در ضایعات بدخیم که عروق بیشتری دارند، کمتر از ۴۰٪ می‌باشد. تصاویر MRI نیز می‌توانند غدد فوق کلیوی را با قدرت تفکیک کمتری نسبت به CT اسکن نشان دهند. با این حال، از آنجایی که در گرفتن تصاویر MRI از مواجهه بیمار با اشعه یونیزان اجتناب می‌شود، این روش در کودکان، بالغین جوان و طی حاملگی ترجیح داده می‌شود. MRI در تعیین ویژگی‌های توده‌های نامشخص غدد فوق کلیوی نقش بالارزشی ایفا می‌کند. از دست دادن سیگنال در تصاویر MRI

فوق کلیوی افزایش می‌یابد. با این حال، هنگامی که میزان ۴ سانتی‌متر به عنوان آستانه افتراق توده‌های خوش‌خیم و بدخیم مورد استفاده قرار می‌گیرد، میزان حساسیت و ویژگی اندازه توده در پیش‌بینی اهمیت توده، به ترتیب ۸۰ و ۶۰ درصد می‌باشد. و سبب به تنهایی ارزش اخباری پایینی دارد. میزان شیوع متاستازهای غدد فوق کلیوی با اندازه‌های مختلف، مشابه است. میزان تراکم تومور در تصاویر CT اسکن بدون ماده حاجب نیز ارزش تشخیصی دارد به طوری که اکثر آدنوم‌های قشر غدد فوق کلیوی غنی از لیپید هستند و بنابراین با مقادیر تراکم پایین در تصاویر مشخص می‌شوند [یعنی تراکم با واحد هانسفیلد (HU) کمتر از ۱۰]. در مقابل، کارسینوم‌های قشر غدد فوق کلیوی (و همچنین فئوکروموسیتوما) معمولاً دارای تراکم بالا هستند (یعنی تراکم بیشتر از ۲۰ واحد هانسفیلد در تصاویر بدون ماده حاجب). عموماً ضایعات خوش‌خیم، گرد و یکنواخت هستند، در حالی



با فاز مخالف در تومورهای بدخیم به ندرت دیده می‌شود (روش تحلیل chemical shift).

آسپیراسیون توده‌ها با سوزن ظریف (FNA) یا بیوپسی توده‌ها تحت هدایت CT از توده‌های غدد فوق‌کلیوی هرگز اندیکاسیون ندارد. انجام FNA از فتوکروموسیتوما باعث بروز حملات بحرانی و تهدیدکننده حیات هیپرتانسیون می‌شود. انجام FNA از کارسینوم قشر غدد فوق‌کلیوی باعث آسیب کپسول تومور شده و می‌تواند سبب متاستاز در محل عبور سوزن شود. تنها در مواردی انجام FNA اندیکاسیون دارد که در بیماری با سابقه بدخیمی‌های غیر غدد فوق‌کلیوی، یک توده غدد فوق‌کلیوی به صورت جدید کشف شود. در این مورد نیز تنها زمانی FNA انجام می‌شود که وجود فتوکروموسیتوما به دقت کنار گذاشته شده باشد و انجام این کار بر نحوه درمان بیمار اثر داشته باشد. توجه به این موضوع حائز اهمیت است که در ۲۵٪ بیماران دارای سابقه تومورهای بدخیم غیر غده فوق‌کلیوی، توده جدیداً کشف شده در CT، متاستاز نمی‌باشد. در موارد توده‌های غدد فوق‌کلیوی که افزایش ترشح هورمون‌ها مسجل شده یا احتمال وجود بدخیمی مطرح است، معمولاً درمان جراحی انجام می‌شود (شکل ۱۳-۴۰۶) و یا در مواردی که برداشتن غدد فوق‌کلیوی مطلوب یا مناسب نمی‌باشد، درمان دارویی انجام می‌گیرد. کنار گذاشتن تولید بیش از حد گلوکوکورتیکوئیدها پیش از جراحی به ویژه برای پیش‌بینی مهار ترشح گلوکوکورتیکوئیدها در غده فوق‌کلیوی مقابل حائز اهمیت می‌باشد زیرا در این موارد باید پیش و پس از جراحی، جایگزینی گلوکوکورتیکوئیدها انجام شود. اگر تصمیم اولیه در مورد بیمار، تحت نظر گرفتن باشد، لازم است تصویربرداری و انجام آزمایشات بیوشیمیایی یک سال بعد تکرار گردند. با این حال، در مواردی که نتایج آزمایشات هورمونی یا تصویربرداری، بینایی است، می‌توان این بررسی‌ها را زودتر تکرار نمود. در مورد نیاز به پیگیری درازمدت بیش از یک سال در بیمارانی که آزمایشات بیوشیمیایی طبیعی داشته‌اند و اندازه تومور در پیگیری یک ساله آنها افزایش نیافته است، اتفاق نظر وجود ندارد.

### کارسینوم قشر غدد فوق‌کلیوی

کارسینوم قشر غدد فوق‌کلیوی (ACC) یک بدخیمی نادر است که میزان بروز آن، ۱ تا ۲ مورد در هر یک میلیون نفر

در سال می‌باشد. ACC معمولاً یک تومور به شدت بدخیم شناخته می‌شود؛ با این حال این تومور از نظر ویژگی‌های زیستی و تظاهرات بالینی، تنوع فراوانی دارد. جهش‌های سوماتیک در ژن سرکوب‌کننده تومور TP53 در ۲۵٪ از موارد تک‌گیر ACC مشاهده شده‌اند. جهش‌های رده زایای ژن TP53 علت ایجاد سندرم Li-Fraumeni می‌باشد که با ایجاد سرطان‌های بافت‌های توپر متعدد از جمله ACC همراه می‌باشد (این سندرم در ۲۵٪ از موارد ACC کودکان دیده می‌شود). جهش R337H در ژن TP53 در تقریباً تمامی موارد ACC کودکان در برزیل دیده می‌شود. سایر تغییرات ژنتیکی که در موارد ACC مشاهده می‌شوند، عبارتند از: تغییر در مسیر کانتین - Wnt/ $\beta$  و مجموعه فاکتور رشد شبه انسولین - ۲ (IGF2)؛ افزایش بیان IGF2 در ۹۰٪ موارد ACC یافت می‌شود.

بیماران دارای تومورهای بزرگ غدد فوق‌کلیوی با احتمال بدخیمی باید توسط گروهی از متخصصین شامل یک متخصص بیماری‌های غدد درون‌ریز، یک متخصص سرطان‌شناسی، یک جراح، یک رادیولوژیست و یک متخصص آسیب‌شناسی مورد بررسی قرار گیرند. در موارد مشکوک به ACC نباید FNA انجام شود؛ اولاً، سیتولوژی و بررسی آسیب‌شناسی یک بیوپسی تکه‌ای نمی‌تواند توده‌های اولیه خوش‌خیم و بدخیم غدد فوق‌کلیوی را از هم افتراق دهند؛ ثانیاً، FNA باعث آسیب کپسول تومور می‌شود و ممکن است حتی از محل سوراخ ایجاد شده توسط سوزن، متاستاز ایجاد شود. حتی زمانی که نمونه تومور به طور کامل در دسترس است، افتراق ضایعات بدخیم و خوش‌خیم از لحاظ آسیب‌شناسی دشوار می‌باشد. شایع‌ترین روش طبقه‌بندی بافت‌شناسی - آسیب‌شناسی این تومورها، روش امتیازدهی Weiss می‌باشد که درجه بالای بدخیمی هسته‌ای، میزان میتوز (بیشتر از ۵ عدد در هر میدان میکروسکوپی با درجه بزرگنمایی بالا)، میتوز آتیپیک، وجود سلول‌های Clear به میزان کمتر از ۲۵٪، نمای ساختار بافتی منتشر، وجود نکروز، تهاجم وریدی و تهاجم به ساختارهای سینوزویدی و کپسول تومور را مورد توجه قرار می‌دهد. وجود سه ویژگی یا بیشتر، نشان‌دهنده ACC می‌باشد.

اگرچه در ۶۰ تا ۷۰ درصد موارد ACC، تولید بیش از حد هورمون از لحاظ بیوشیمیایی قابل تشخیص است اما به علت

که از چندین تصویر پشت سرهم در صفحات مختلف استفاده می‌کنند، اطلاعات بیشتری ارائه می‌کنند (شکل ۱۴-۴۰۶).  
تهاجم به عروق و اعضای اطراف برای بدخیمی، تشخیصی است. تصاویر PET<sup>۲</sup> با استفاده از ۱۸ - فلورو - ۲ - داکسی - D - گلوکز (18-FDG PET) حساسیت بالایی برای شناسایی بدخیمی دارند و برای کشف متاستازهای کوچک یا عود موضعی تومور که در تصاویر CT ممکن است قابل مشاهده نباشند، می‌توان از آن استفاده کرد (شکل ۱۴-۴۰۶).  
با این حال، تصاویر FDG PET، اختصاصی نبوده، برای افتراق ضایعات خوش خیم و بدخیم غدد فوق کلیوی نمی‌توان از آنها استفاده نمود. شایع‌ترین محل متاستازهای ACC، ریه و کبد می‌باشند. هیچ سیستم درجه‌بندی برای ACC منتشر نشده است و سیستم نمره‌دهی Weiss نیز هیچ ارزشی از نظر تعیین پیش‌آگهی ندارد؛ مهم‌ترین پارامتر هیستوپاتولوژیک در تعیین پیش‌آگهی شاخص پرولیفراسیون Ki67 است به صورتی که  $Ki67 < 10\%$  نشان‌دهنده سرعت رشد آهسته تا متوسط است در حالی که  $Ki67 \geq 10\%$  با پیش‌آگهی ضعیف از جمله خطر بالای عود و پیشرفت سریع بیماری همراه است.

درمان ACC تنها با تشخیص سریع و برداشتن کامل تومور با عمل جراحی امکانپذیر است. وجود تهاجم به کپسول تومور در زمان جراحی اولیه، وجود متاستاز در زمان تشخیص، و انجام درمان اولیه در یک مرکز غیر تخصصی، از مهم‌ترین عوامل مرتبط با میزان بقای ضعیف هستند. اگر تومور اولیه به اعضای مجاور تهاجم کرده باشد، جهت کاهش خطر عود تومور، باید کلیه و طحال را نیز خارج ساخت. اگر ترشح شدید هورمون‌ها توسط تومور وجود داشته باشد، در بیمار دچار متاستاز نیز می‌توان جراحی انجام داد. در این موارد لازم است خطرات عمل جراحی شامل عوارض ترومبوآمبولیک و تأخیر در انجام سایر روش‌های درمانی با فواید عمل جراحی به دقت مقایسه شود. بیماران دچار ACC ثابت شده که تومور اولیه آنها با موفقیت برداشته شده است باید درمان کمکی با تجویز میتوتان (o,p'DDD) را دریافت کنند به ویژه افراد با خطر بالای عود تومور. خطر بالای عود تومور با عوامل زیر تعیین می‌گردد: اندازه تومور بیشتر از ۸

جدول ۶-۴۰۶ سیستم طبقه‌بندی برای مرحله‌بندی کارسینوم قشر غده فوق کلیوی

مرحله ENSAT	مرحله TNM	مشخصات مرحله TNM
I	T1, N0, M0	T1، اندازه تومور کمتر یا مساوی ۵cm N0، عدم درگیری غدد لنفاوی M0، نبود متاستاز دور دست
II	T2, N0, M0	T2، اندازه تومور بیشتر از ۵cm N0، عدم درگیری غدد لنفاوی M0، نبود متاستاز دور دست
III	T1-T2, N1, M0 T3-T4, N0-N1, M0	N1، درگیری غده با غدد لنفاوی M0، نبود متاستاز دور دست T3، ارتشاح تومور به بافت‌های مجاور T4، تهاجم تومور به اعضای کناری یا ترومبوز وریدی ناشی از تومور در ورید اجوف تحتانی یا ورید کلیوی
IV	T1-T4, N0-N1, M1	M1، وجود متاستاز دور دست

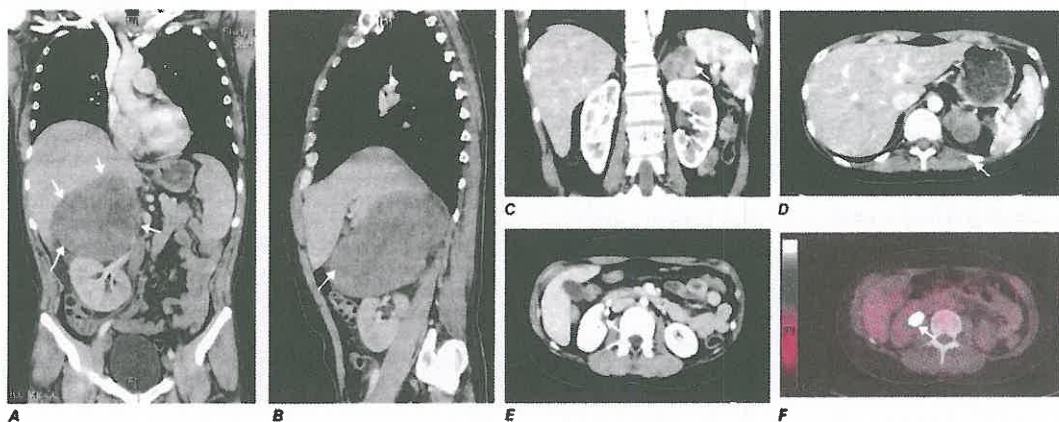
اختصارات: ENSAT: شبکه مطالعه تومورهای آدرنال در اروپا؛ TNM، تومور، گره لنفاوی، متاستاز.

ناکارآمد بودن نسبی تولید استروئیدها توسط سلول‌های سرطان قشر غدد فوق کلیوی، در بسیاری از بیماران علایم بالینی واضحی دیده نمی‌شود. شایع‌ترین اختلال مشاهده شده در این تومورها، تولید بیش از حد گلوکوکورتیکوئیدها و پیش‌سازهای آندروژن‌های غدد فوق کلیوی می‌باشد. تولید بیش از حد مجموعه‌ای ناهمگون از چندین کورتیکواستروئید توسط یک تومور غده فوق کلیه معمولاً نشان‌دهنده بدخیمی است.

تعیین مرحله بدخیمی<sup>۱</sup> در زمان تشخیص (جدول ۴۰۶-۴) در تعیین پیش‌آگهی اثر زیادی داشته، به بررسی قفسه سینه و شکم برای یافتن تهاجم موضعی تومور به اعضا، لنفادنوپاتی و متاستازها نیاز دارد. برای تشخیص متاستازهای کبدی با حساسیت بالا، استفاده از ماده حاجب داخل وریدی لازم است. اگر تومور بزرگ باشد و به اطراف تهاجم کرده باشد، تعیین منشأ تومور در تصاویر CT محوری استاندارد دشوار است اما تصاویر بازسازی شده CT یا MRI

1- staging

2- positron emission tomography



**شکل ۱۴-۴۰۶** تصویربرداری در کارسینوم قشر غده فوق کلیوی. تصاویر MRI (A) نمای فرونتال و (B) نمای کناری از کارسینوم غده فوق کلیوی راست که به طور اتفاقی کشف شده است. تصاویر CT اسکن از (C) نمای کورونال، و (D) نمای عرضی از کارسینوم غده فوق کلیوی راست. به لبه‌های نامنظم و ساختار غیریکنواخت توده توجه کنید. تصاویر CT اسکن (E) و PET/CT (F) نشان‌دهنده متاستازهای صفاقی یک کارسینوم غده فوق کلیوی در نزدیکی کلبه چپ است (پیکان).

غیرفعال شدن سریع گلوکوکورتیکوئیدها می‌شود. میتوتان همچنین سطح گلوبولین متصل شونده به کورتیزول (CBG) را در گردش خون افزایش می‌دهد و در نتیجه باعث کاهش کورتیزول آزاد می‌شود. متاستازهای منفرد را می‌توان با انجام جراحی یا استفاده از پرتوتابی در موارد مناسب درمان نمود. اگر عود تومور یا پیشرفت آن طی درمان با میتوتان روی داد، باید شیمی‌درمانی را آغاز نمود. داروهای خط اول شیمی درمانی ترکیبی از سیس‌پلاتین، اتوپوزاید، دوکسوروبوسین به همراه تداوم میتوتان هستند. متاستازهای دردناک استخوانی به پرتوتابی پاسخ می‌دهند. میزان بقای بیماران مبتلا به ACC در مجموع، هنوز اندک است به طوری که میزان بقای ۵ ساله بیماران بین ۳۰ تا ۴۰ درصد و میانه بقا در صورت متاستاز ۱۵ ماه است.

### نارسایی غدد فوق کلیوی

**همه گیرشناسی** میزان شیوع نارسایی مداوم و اثبات شده غدد فوق کلیوی در جمعیت عمومی ۵ در ۱۰,۰۰۰ نفر است. منشأ هیپوتالاموس - هیپوفیز برای این بیماری شایع‌تر بوده، شیوع ۳ در ۱۰,۰۰۰ و نارسایی اولیه غدد

سانتی‌متر، نشانه‌های آسیب‌شناسی تهاجم عروقی، تهاجم به کپسول و شاخص تکثیر Ki67 بیشتر یا مساوی ۱۰ درصد. درمان کمکی با میتوتان باید حداقل به مدت ۲ سال ادامه یابد اگر بیمار بتواند عوارض جانبی آن را تحمل نماید. پایش منظم سطح پلاسمایی میتوتان (سطح درمانی ۱۴mg/L تا ۲۰mg/L؛ عوارض سمیت عصبی در سطوح بیشتر از ۲۰mg/L شایع‌تر است) ضروری است. میتوتان معمولاً با دوز ۵۰۰mg سه بار در روز آغاز شده و بسته به میزان تحمل بیمار، ظرف چند روز (دوز اشباع بالا) یا چند هفته (دوز اشباع پایین)، به صورت مرحله به مرحله به مقدار حداکثر دوز ۲۰۰۰mg سه بار در روز افزایش می‌یابد. زمانی که سطح پلاسمایی میتوتان به حد درمانی رسیده، می‌توان مقدار دارو را به دوز نگهدارنده که غالباً بین ۱۰۰۰ تا ۱۵۰۰mg سه بار در روز است، کاهش داد. مصرف میتوتان موجب اختلال در ساخت کورتیزول شده و از همین رو جایگزینی گلوکوکورتیکوئیدها لازم است. دوز گلوکوکورتیکوئیدهای تجویزی باید حداقل دو برابر مقدار معمول در نارسایی غدد فوق کلیوی باشد (به طور مثال ۲۰mg سه بار در روز)؛ چرا که میتوتان باعث افزایش فعالیت آنزیم کبدی CYP3A4 شده و از همین طریق موجب

پرنیسوز ناشی از کمبود ویتامین B12 نیز در این بیماران مشاهده شود.

میزان بروز آدرنوکودیستروپی وابسته به X در مردان ۱ در ۲۰,۰۰۰ نفر می‌باشد و به علت ایجاد جهش‌هایی در ژن *X-ALD* کدکننده پروتئین ناقل غشای پراکسیزوم (*ABCD1*) به وجود می‌آید؛ آسیب این پروتئین باعث تجمع اسیدهای چرب با زنجیره‌های بسیار طویل (بیشتر از ۲۴ اتم کربن) می‌شود. تقریباً ۵۰٪ این بیماران در اوایل کودکی با بیماری سریعاً پیشرونده بافت سفید عصبی (*ALD* مغزی) تظاهر می‌کنند؛ ۳۵٪ این بیماران طی بلوغ یا اوایل بزرگسالی با علائم عصبی نشان‌دهنده آسیب میلین و سیستم عصبی محیطی تظاهر می‌کنند (آدرنومیلونوروپاتی، *AMN*). در ۱۵٪ باقیمانده، نارسایی غدد فوق‌ کلیوی، تنها علامت بیماری است. مطلب جالب توجه اینکه، میزان نفوذ جهش‌های مختلف در خانواده‌های مبتلای متفاوت، متنوع می‌باشد. علل نادر نارسایی غدد فوق‌ کلیوی، تخریب این غدد به علت عفونت، ارتشاح یا خونریزی می‌باشند (جدول ۷-۴۰۶)؛ در کشورهای در حال توسعه، نارسایی غدد فوق‌ کلیوی در نتیجه التهاب غدد فوق‌ کلیوی ناشی از سل هنوز شایع می‌باشد. متاستازهای غدد فوق‌ کلیوی به ندرت باعث نارسایی غدد فوق‌ کلیوی می‌شوند و این وضعیت، تنها در متاستازهای حجیم و دوطرفه دیده می‌شود.

علل مادرزادی نارسایی اولیه غدد فوق‌ کلیوی بجز هیپرپلازی مادرزادی غده فوق‌ کلیه نادر بوده، تنها کمتر از ۱٪ موارد را به خود اختصاص می‌دهند. با این حال، شناسایی این موارد باعث درک فیزیولوژی و نحوه تکامل غدد فوق‌ کلیوی گردید. جهش‌هایی که موجب نارسایی اولیه غدد فوق‌ کلیوی (جدول ۷-۴۰۶) می‌شوند، در فاکتورهای تنظیم‌کننده تکامل غدد فوق‌ کلیوی و تولید استروئیدها (*DAX-1*, *SF-1*)، تولید کلسترول، ورود و برش (*DHCR7*, *StAR*, *CYP11A1*)، و اجزاء مسیر پاسخ به *ACTH* در غدد فوق‌ کلیوی (*MC2R*, *MRAP*) و عوامل دخیل در تنظیم اکسایش - کاهش<sup>۲</sup> (*NNT*) و تعمیر DNA (*MCM4*, *CDKN1C*) روی می‌دهند (شکل ۵-۴۰۶).

فوق‌ کلیوی، شیوع ۲ در ۱۰,۰۰۰ دارد. تقریباً نیمی از موارد نارسایی اولیه غدد فوق‌ کلیوی، اکتسابی بوده، اکثراً به علت تخریب خودایمنی غدد فوق‌ کلیوی ایجاد می‌شوند؛ نیم دیگر منشأ ژنتیکی داشته، به طور شایع‌تر به علت نبود آنزیم‌های مشخص در مسیر تولید استروئیدهای غدد فوق‌ کلیوی که بر تولید گلوکوکورتیکوئیدها اثر می‌گذارند، به وجود می‌آیند (یعنی هیپرپلازی مادرزادی غدد فوق‌ کلیوی).

نارسایی غدد فوق‌ کلیوی ناشی از مهار *HPA* در اثر مصرف گلوکوکورتیکوئیدهای برونزاد بسیار شایع‌تر بوده، در ۵/۰ تا ۲ درصد جمعیت در کشورهای توسعه یافته روی می‌دهد.

**سبب‌شناسی** نارسایی اولیه غدد فوق‌ کلیوی به طور شایع‌تر به علت التهاب خودایمنی غدد فوق‌ کلیوی ایجاد می‌شود. التهاب منفرد غدد فوق‌ کلیوی ۳۰ تا ۴۰ درصد موارد را به خود اختصاص می‌دهد در حالی که ۶۰ تا ۷۰ درصد موارد دچار نارسایی غدد فوق‌ کلیوی به عنوان جزئی از سندرم‌های خودایمنی درگیرکننده چند غده<sup>۱</sup> (*APS*) (فصل ۴۰۸) می‌شوند (جدول ۷-۴۰۶). *APS1* که *APECED* (درگیری خودایمنی چند غده درونریز - کاندیدیا - دیستروپی اکتودرمال<sup>۲</sup>) نیز نامیده می‌شود، در ۱۰٪ از بیماران دچار *APS* دیده می‌شود. *APS1* به صورت اتوزوم مغلوب به ارث می‌رسد و به علت بروز جهش در ژن تنظیم‌کننده خودایمنی *AIRE* روی می‌دهد. وضعیت‌های خودایمنی همراه با آنچه در *APS2* دیده می‌شود هم‌پوشانی دارد، اما در مبتلایان به *APS1* ممکن است ریزش موی کامل، هیپوپاراتیروئیدیسم اولیه و در موارد نادر، لنفوم نیز دیده شود. بیماران مبتلا به *APS1* همیشه دچار کاندیدیا ز جلدی - مخاطی مزمن می‌شوند که معمولاً در دوران کودکی و سال‌ها یا دهه‌ها پیش از بروز نارسایی غدد فوق‌ کلیوی تظاهر می‌کند. نوع شایع‌تر *APS2*، توارث چندژنی دارد؛ ارتباط این بیماری با ناحیه ژن *HLA-DR3* در مجموعه سازگاری بافتی اصلی و چند ناحیه مجزا که در تنظیم ایمنی دخالت دارند (*CTLA-4*, *PTPN22*, *CLEC16A*)، ثابت شده است. شایع‌ترین بیماری‌های خودایمنی همراه با این اختلال عبارتند از: بیماری خودایمنی تیروئید، ویتیلیگو، و نارسایی زودرس تخمدان. با شیوع کمتر ممکن است دیابت تیپ I و کم‌خونی

1- autoimmune polyglandular syndrome

2- autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy

3- redox regulation



تشخیص	ژن	یافته‌های همراه
سندرم درگیری خودایمنی چند غده درون ریز - ۱ (APS1)	<i>AIRE</i>	هیپوپاراتیروئیدیسم، کاندیدباز جلدی - مخاطی مزمن، سایر اختلالات خودایمنی، به ندرت لنفوم
سندرم درگیری خودایمنی چند غده درون ریز - ۲ (APS2)	ارتباط با HLA-DR3 و CTLA-4	هیپوتیروئیدی، هیپرتیروئیدی، نارسایی زودرس تخمدان، ویتیلیگو، دیابت سیرین تیپ ۱، کم‌خونی برنسیوز
التهاب منفرد خودایمنی غدد فوق کلیوی	ارتباط با HLA-DR3 و CTLA-4	
هیپرپلازی مادرزادی غدد فوق کلیوی (CAH)	<i>CYP21A2</i> , <i>CYP11B1</i> , <i>POR</i> , <i>HSD3B2</i> , <i>CYP17A1</i>	به جدول ۱۰-۴۰۶ مراجعه کنید (و همچنین فصل ۴۱۰ را ببینید)
هیپرپلازی لیوید مادرزادی غدد فوق کلیوی (CLAH)	<i>CYP11A1</i> , <i>STAR</i>	46,XY اختلال تکامل جنسی، نارسایی عملکرد گنادها (به فصل ۴۱۰ مراجعه کنید)
Adrenal hypoplasia congenita (AHC)	<i>NROB1</i> ( <i>DAX-1</i> ) <i>NR5A1</i> ( <i>SF-1</i> )	46,XY اختلال تکامل جنسی، نارسایی عملکرد گنادها (به فصل ۴۱۰ مراجعه کنید)
آدرن-ولکودیستروفی (ALD)، آدرنومیلونوروبانی (AMN)	<i>X-LAD</i>	میلین زدایی سیستم عصبی مرکزی (ALD) یا نخاع و اعصاب محیطی (AMN)
کمبود خانوادگی گلوکوکورتیکوئیدها	<i>MC2R</i>	قامت بلند
	<i>MRAR</i>	هیچ
	<i>STAR</i>	هیچ
	<i>NNT</i>	هیچ
	<i>MCM4</i>	عقب‌ماندگی رشد، کمبود سلول‌های کشنده طبیعی (NK)
سندرم triple A	<i>AAAS</i>	alacima آسالاژی، اختلالات عصبی
سندرم Smith-Lemli-Opitz	<i>SLOS</i>	اختلال در تولید کلسترول همراه با عقب‌ماندگی ذهنی، ناهنجاری‌های جمجمه‌ای - صورتی، اختلال رشد
سندرم Kearns-Sayre	حذف قطعاتی از DNA میتوکندریایی	فلج پشرونده عضلات خارجی چشم، دژنراسانس رنگدانه‌ای شبکیه، اختلالات هدایتی قلب، اختلالات گنادها، هیپوپاراتیروئیدی، دیابت تیپ I
سندرم IMAGE	<i>CDKN1C</i>	عقب‌ماندگی رشد داخل رحمی، دیسپلازی متافیز، ناهنجاری‌های اندام‌های تناسلی
عفونت‌های غدد فوق کلیوی		سسل، CMV، HIV، کربپتوکوکوزیس، هیستوبلاسموزیس، کوکسیدیوئیدومیکوزیس
ارتشاح غدد فوق کلیوی		متاستازها، لنفوم، سارکوم، آمیوئیدوز، هموکروماتوز
خونریزی غدد فوق کلیوی		سپسیس ناشی از منگوکوک (سندرم واترهاوس - فریدریش)، سندرم آنتی فسفولیپید اولیه
ناشی از مصرف دارو		میتوتان، آمینوگلوتمید، etomidate trilostane arbiterone کنوکونازول، RU486 suramin
برداشتن هر دو غده فوق کلیوی		مثلاً در درمان سندرم کوشینگ یا پس از برداشتن دو کلیه

**اختصارات:** *AIRE*، تنظیم خودایمنی؛ *CMV*، سیتومگالوویروس؛ *MC2R*، گیرنده ACTH؛ *MCM4*، *NNT*، نیکوتین آمید نوکلئوتید ترانس

جدول ۸-۴۰۶ علل نارسایی ثانویه غدد فوق کلیوی

تشخیص	ژن	یافته‌های همراه
تومورهای هیپوفیز (آدنوم‌های فعال و غیرفعال از نظر ترشح هورمون‌ها، بسیار نادر؛ کارسینوم)		بسته به اندازه و محل تومور: نقایص میدان بینایی (همی آنوبی دوطرفه)، هیپرپرولاکتینمی، هیپوتیروئیدی ثانویه، هیپوگنادیسم، کمبود هورمون رشد
سایر ضایعات تسوده‌ای در ناحیه هیپوتالاموس - هیپوفیز		کراسیوفارینژوما، مننژیوم، اماندیوما، مناسنارها
پرتوتابی به هیپوفیز		انجام پرتوتابی برای درمان تومورهای هیپوفیز، تومورهای مغزی یا پرتوتابی مغزی - نخاعی در درمان لوسمی
هیپوفیزیت خودایمنی		غالباً همراه با بارداری؛ ممکن است با کمبود تمام هورمون‌های هیپوفیز یا کمبود منفرد ACTH بروز کند؛ ممکن است با بیماری خودایمنی تیروئید همراه باشد؛ بندرت با ویتیلیگو، نارسایی زودرس تخمدان، دیابت تیپ ۱، کم‌خونی پرنیسوز همراه است
آپوبلکسی / خونریزی هیپوفیز		انفارکتوس خونریزی‌دهنده در آدنوم‌های بزرگ هیپوفیز یا انفارکتوس هیپوفیز ناشی از خونریزی وسیع طی تروما (مثلاً به علت جراحی یا زایمان: سندرم شیهان)
ارتشاح هیپوفیز		سل، آکتینومایکوزیس، سارکومیدوز، هسیتوسینوز، گرانولومانوز نوام با پلی آنزیت (وگتر)، مناسنارها
ناشی از دارو		افزایش طولانی مدت گلوکوکورتیکوئیدها (بروزاد یا درونزاد)
کمبود مادرزادی منفرد ACTH	(Tpit) TBX19	
کمبود چند هورمون هیپوفیز (CPHD)	PROP-1 HESX1 LHX3 LHX4 SOX3	کمبود هورمون‌ها به ترتیب در GH، PRL، TSH، LH/FSH و ACTH روی می‌دهد CPHD و دیسپلازی Septo-Optic CPHD و محدودیت چرخش گردن، ناشنوایی حسی - عصبی CPHD و ناهنجاری‌های مخچه CPHD و درجات متغیر عقب‌ماندگی ذهنی
کمبود POMC (Proopiomelanocortin)	POMC	چاقی زودرس، رنگ موی قرمز

ACTH به ندرت به علت بیماری خودایمنی یا ارتشاحی هیپوفیز روی می‌دهد (جدول ۸-۴۰۶). ایجاد جهش‌هایی در پیش‌ساز (POMC) ACTH یا در فاکتورهای تنظیم‌کنندهٔ تکامل هیپوفیز، علل ژنتیکی کمبود ACTH هستند (جدول ۸-۴۰۶).

**تظاهرات بالینی** اساساً تظاهرات بالینی نارسایی اولیه غدد فوق کلیوی (بیماری آدیسون) با کمبود ترشح

نارسایی ثانویه غدد فوق کلیوی به علت اختلال عملکرد جزء هیپوتالاموس - هیپوفیز در محور HPA روی می‌دهد (جدول ۸-۴۰۶). با کنارگذاشتن مهار درمانزاد این محور، اکثریت قریب به اتفاق این موارد به علت تومورهای هیپوفیز یا هیپوتالاموس یا درمان آنها با انجام جراحی یا استفاده از پرتوتابی روی می‌دهند (فصل ۴۰۳). موارد نادرتر این اختلال به علت آپوبلکسی هیپوفیز در نتیجه انفارکتوس آدنوم هیپوفیز یا کاهش موقتی جریان خون هیپوفیز طی جراحی یا در نتیجه از دست‌دادن سریع خون طی زایمان روی می‌دهند (که سندرم شیهان<sup>۱</sup> نیز نامیده می‌شود). کمبود منفرد

۹-۴۰۶). بیماری هیپوتالاموس - هیپوفیز نیز می تواند باعث بروز تظاهرات بالینی ناشی از گرفتاری سایر محورهای درونریز (تیروئید، گنادها، هورمون رشد، پرولاکتین) یا اختلال بینایی به صورت همی آنوپیی دوطرفه ناحیه گیجگاهی به علت فشار بر کیاسمای بینایی شود. توجه به این نکته حائز اهمیت است که نارسایی درمانزاد غدد فوق کلیوی به علت اثر مهاری گلوکوکورتیکوئیدهای برونزاد بر محور HPA می تواند تمامی علائم ناشی از کمبود گلوکوکورتیکوئیدها را در صورت قطع ناگهانی گلوکوکورتیکوئید برونزاد ایجاد نماید (جدول ۹-۴۰۶). با این حال، به علت مصرف بیش از حد گلوکوکورتیکوئیدها، این بیماران ظاهری شبیه بیماران مبتلا به سندرم کوشینگ دارند.

نارسایی مزمن غدد فوق کلیوی با علائم و نشانه های نسبتاً غیراختصاصی مانند خستگی و کمبود انرژی تظاهر می کند که غالباً باعث به تأخیر افتادن تشخیص بیماری یا تشخیص ندادن علت بروز علائم می شود (مثلاً ارتباط دادن علائم به افسردگی یا بی اشتهایی). یک ویژگی مشخص نارسایی اولیه غدد فوق کلیوی، افزایش پیگمانتاسیون پوست است که به علت تحریک بیش از حد ملانوسیت ها توسط ACTH روی می دهد. افزایش پیگمانتاسیون پوست به طور شایع تر در مناطق در معرض یا تحت سایش دیده می شود و با نور خورشید افزایش می یابد (شکل ۱۵-۴۰۶). به طور معکوس در نارسایی ثانویه غدد فوق کلیوی، پوست دارای ظاهری مرمری و بیرنگ می باشد که به علت عدم ترشح ACTH است.

هیپوناترمی، یک یافته بیوشیمیایی بارز در نارسایی اولیه غدد فوق کلیوی است که در ۸۰٪ بیماران در زمان مراجعه به پزشک وجود دارد. هیپرکالمی در ۴۰٪ بیماران در زمان تشخیص اولیه بیماری وجود دارد. هیپوناترمی عمدتاً به علت کمبود مینرالوکورتیکوئیدها روی می دهد اما ممکن است در نارسایی ثانویه غدد فوق کلیوی به علت کاهش مهار ADH توسط کورتیزول، سندرم ترشح نابجای ADH (SIADH) خفیف ایجاد شود. کمبود گلوکوکورتیکوئیدها همچنین باعث افزایش خفیف غلظت TSH می شود که طی چند روز تا چند هفته پس از آغاز درمان با گلوکوکورتیکوئیدها به حد طبیعی باز می گردد.

نارسایی حاد غدد فوق کلیوی معمولاً پس از دوره های

جدول ۹-۴۰۶ علائم و نشانه های نارسایی غدد فوق کلیوی

#### علائم و نشانه های ناشی از کمبود گلوکوکورتیکوئیدها

خستگی، کمبود انرژی  
کاهش وزن، بی اشتهایی  
درد عضلانی، درد مفصلی  
تب  
کم خونی نرموکروم، لنفوسیتوز، آنوزینوفیلی  
افزایش خفیف TSH (به علت کاهش مهار بازخوردی ترشح TSH)  
هیپوگلیسمی (در کودکان شایع تر است)  
کاهش فشارخون، هیپوناتسیون ارنوستاتیک  
هیپوناترمی (به علت کاهش مهار بازخوردی ترشح AVP)

#### علائم و نشانه های ناشی از کمبود مینرالوکورتیکوئیدها (تنها نوع اولیه)

درد شکم، تهوع، استفراغ  
گیجی، هیپوناتسیون وضعیتی  
آنها برای خوردن نمک  
کاهش فشارخون، هیپوناتسیون ارنوستاتیک  
افزایش میزان کراتنین سرم (به علت کاهش حجم داخل عروقی)  
هیپوناترمی  
هیپرکالمی

#### علائم و نشانه های ناشی از کمبود آندروژن های غدد فوق کلیوی

کمبود انرژی  
خشکی پوست و خارش (در زنان)  
کاهش میل جنسی (در زنان)  
از دست رفتن موهای ناحیه زیربغل و شرمگاهی (در زنان)

#### سایر علائم و نشانه ها

افزایش پیگمانتاسیون پوست (تنها در نوع اولیه) [به علت افزایش ترشح پیتیدهای حاصل از POMC]  
پوست رنگ بریده و مرمری رنگ (تنها در نوع ثانویه) (به علت کاهش ترشح پیتیدهای حاصل از POMC)

گلوکوکورتیکوئیدها و مینرالوکورتیکوئیدها مشخص می شوند (جدول ۹-۴۰۶). در نارسایی ثانویه غدد فوق کلیوی از آنجایی که غدد فوق کلیوی سالم بوده، به سیستم تنظیمی RAA پاسخ می دهند، تنها ترشح گلوکوکورتیکوئیدها دچار اختلال شده است. در نارسایی اولیه و ثانویه غدد فوق کلیوی، ترشح آندروژن های غدد فوق کلیوی مختل شده است (جدول

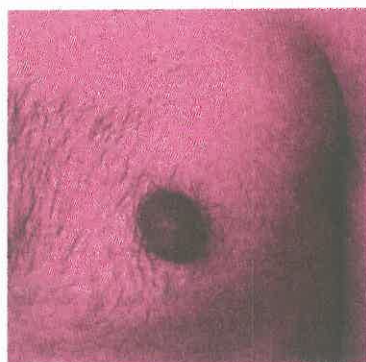




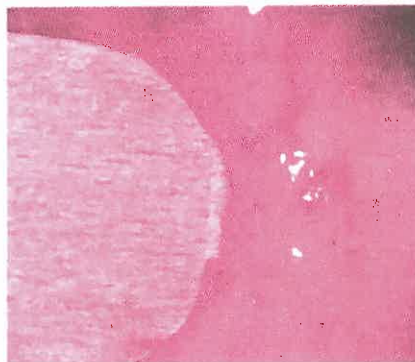
A



B



C



D

**شکل ۱۵-۴۰۶** ویژگی‌های بالینی بیماری آدیسون. به افزایش پیگمانتاسیون پوست در نواحی دچار سایش از جمله (A) چین‌های کف دست، (B) پشت پا، (C) نوک پستان‌ها و ناحیه زیر بغل و (D) افزایش لکه‌ای پیگمانتاسیون مخاط دهان توجه نمایید.

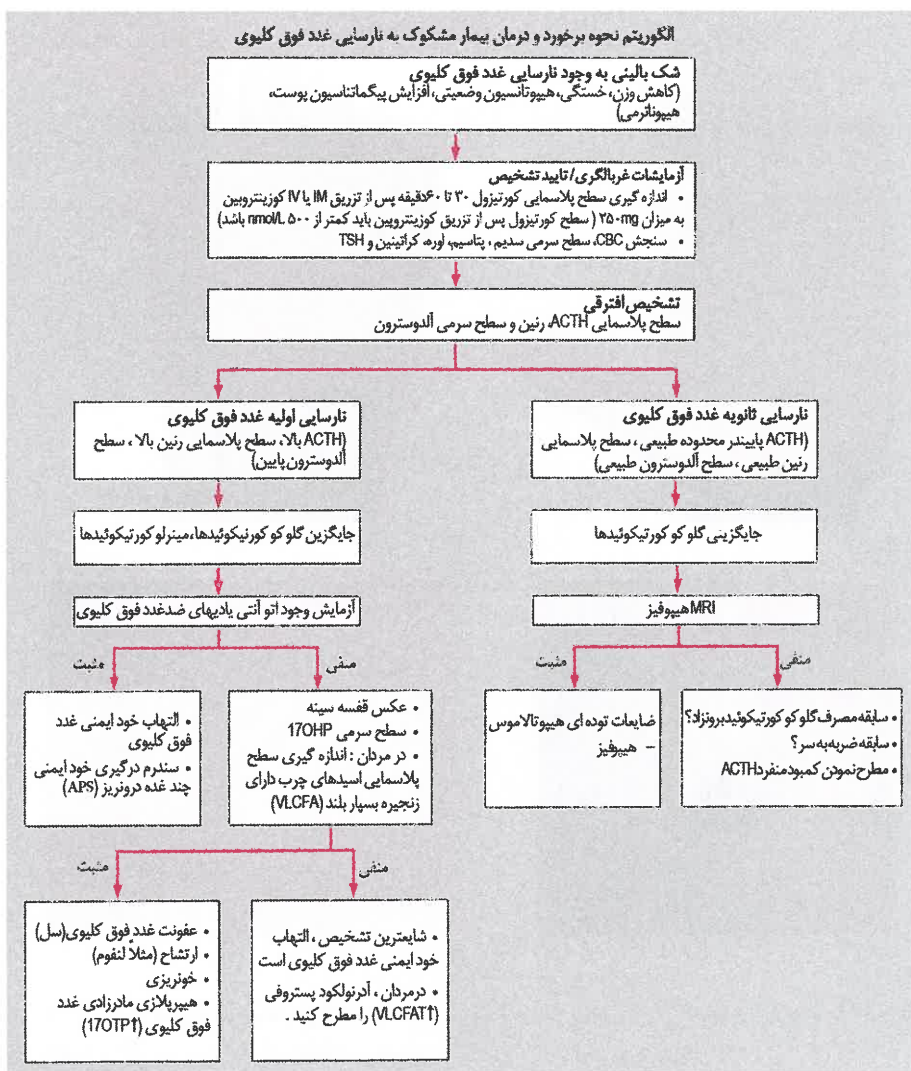
باشد. بحران حاد نارسایی غدد فوق کلیوی ممکن است به علت ابتلا به یک بیماری دیگر، انجام جراحی یا استرس‌های دیگر یا افزایش غیرفعال سازی گلوکوکورتیکوئیدها (مثلاً به علت هیپرتیروئیدی) روی دهد.

**تشخیص** تشخیص نارسایی غدد فوق کلیوی با انجام آزمون سریع تجویز کوزینتروپین<sup>۱</sup> مسجل می‌شود که آزمایشی قابل اعتماد، با ارزش تشخیصی و پیش‌گویی‌کننده عالی محسوب می‌شود (شکل ۱۶-۴۰۶). مقدار آستانه برای

طولانی از شکایات غیراختصاصی بروز می‌کند و به طور شایع‌تر در بیمارانی مشاهده می‌شود که به نارسایی اولیه غدد فوق کلیوی دچار هستند (به علت کمبود هم‌زمان ترشح مینرالوکورتیکوئیدها و گلوکوکورتیکوئیدها). هیپوتانسیون وضعیتی در این بیماران ممکن است به سمت بروز شوک هیپوولمیک پیشرفت کند. نارسایی غدد فوق کلیوی ممکن است ویژگی‌های شکم حاد را تقلید کرده و با حساسیت شکم، تهوع، استفراغ و تب بروز کند. در برخی موارد، تظاهر اولیه این اختلال ممکن است شبیه بیماری‌های عصبی، با کاهش پاسخدهی به محرک‌ها، و پیشرفت به سمت استوپور و اغما

1- cosyntropin test





شکل ۱۶-۴۰۶ نحوه برخورد و درمان بیمار مشکوک به نارسایی غدد فوق کلیوی.

این شرایط، آزمون تحمل انسولین<sup>۱</sup> (ITT) می‌تواند جایگزین مطلوبی باشد، اگرچه این آزمون تهاجمی‌تر بوده، تنها باید تحت نظارت یک متخصص انجام شود (مطالب قبلی را ببینید). ایجاد هیپوگلیسمی در افراد مبتلا به دیابت شیرین، بیماری قلبی - عروقی و سابقه تشنج ممنوع است. اندازه‌گیری تصادفی میزان کورتیزول سرم از ارزش تشخیص

تشخیص نارسایی غدد فوق کلیوی معمولاً مقدار کورتیزول کمتر از ۵۰۰ nmol/L تا ۵۵۰  $\mu\text{g/dL}$  (۲۰-۱۸) می‌باشد که در نمونه خونی که ۳۰ تا ۶۰ دقیقه پس از تزریق ACTH گرفته شده است، اندازه‌گیری می‌شود؛ مقدار دقیق آستانه به شرایط آزمایشگاهی بستگی دارد. در اوایل دوره اختلال محور HPA (مثلاً طی ۴ هفته پس از آغاز نارسایی عملکرد هیپوفیز)، بیماران هنوز به مصرف ACTH برونزاد پاسخ می‌دهند. در

1- Insuline tolerance test

نارسایی حاد غدد فوق کلیوی لازم است با افزایش سریع مایعات بدن درمان شود که معمولاً با انفوزیون سالین با سرعت اولیه ۱ L/h همراه با پایش مداوم وضعیت قلبی انجام می‌شود. جایگزینی گلوکوکورتیکوئیدها با تزریق دوز یکجای ۱۰۰ mg هیدروکورتیزون آغاز می‌شود و سپس ۱۰۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم هیدروکورتیزون هر ۲۴ ساعت به صورت انفوزیون مداوم یا تزریق یکجای داخل وریدی یا عضلانی تجویز می‌گردد. جایگزینی مینرالوکورتیکوئیدها را می‌توان در زمانی که دوز هیدروکورتیزون به کمتر از ۵۰ mg در روز کاهش یافت، آغاز نمود زیرا در دوزهای بالاتر، هیدروکورتیزون می‌تواند به اندازه کافی گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی را تحریک کند.

**برای جایگزینی گلوکوکورتیکوئیدها در درمان** نارسایی مزمن غدد فوق کلیوی، باید گلوکوکورتیکوئیدها با دوزی که تولید فیزیولوژیک روزانه کورتیزول را جایگزین نماید، تجویز نمود. این هدف معمولاً با مصرف ۱۵ تا ۲۵ میلی‌گرم هیدروکورتیزون خوراکی به صورت منقسم در ۲ یا ۳ دوز حاصل می‌شود. در سه ماهه سوم بارداری لازم است دوز هیدروکورتیزون را ۵۰٪ افزایش داد. در همه بیماران باید حداقل نیمی از دوز مصرفی در صبح مصرف شود. فرآورده‌های گلوکوکورتیکوئیدی که اکنون در دسترس هستند، قادر نیستند چرخه فیزیولوژیک ترشح کورتیزول را تقلید نمایند (شکل ۳-۴۰۶). مصرف فرآورده‌های طولانی‌اثر گلوکوکورتیکوئیدی مانند پردنیزولون و دکزامتازون ارجح نمی‌باشد زیرا در زمان‌هایی که میزان ترشح کورتیزول به صورت فیزیولوژیک پایین است، به مدت طولانی باعث تحریک گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی شده و تماس با گلوکوکورتیکوئیدها را افزایش می‌دهند. هیچ روش اثبات شده‌ای برای مقایسه دوز فرآورده‌های گلوکوکورتیکوئیدی موجود نمی‌باشد اما به عنوان یک راهنمایی می‌توان ۱ mg هیدروکورتیزون، ۱/۶ mg کورتیزون استات، ۰/۲ mg پردنیزولون، ۰/۲۵ mg پردنیزون و ۰/۲۵ mg دکزامتازون را معادل در نظر گرفت.

پایش میزان جایگزینی گلوکوکورتیکوئیدها عمدتاً

محدودی برخوردار است زیرا سطوح پایه کورتیزول ممکن است به طور اتفاقی به علت چرخه شبانه‌روزی ترشح کورتیزول، به طور فیزیولوژیک در زمان آزمایش پایین باشد (شکل ۳-۴۰۶). همچنین بسیاری از بیماران مبتلا به نارسایی ثانویه غدد فوق کلیوی دارای سطوح پایه کورتیزول نسبتاً طبیعی هستند اما در پاسخ به تجویز ACTH، پاسخ مناسبی نشان نمی‌دهند که تنها با انجام آزمون تحریکی می‌توان آنها را شناسایی نمود. مطلب حائز اهمیت این است که هیچگاه نباید درمان نارسایی غدد فوق کلیوی را برای انجام آزمایشات جهت مسجل‌ساختن تشخیص به تعویق انداخت. بنابراین در بیماری که مشکوک به بحران حاد نارسایی غدد فوق کلیوی است، اندازه‌گیری سطح کورتیزول پایه و انجام درمان جایگزینی هورمون (و به تعویق انداختن آزمون تحریکی به زمانی دیگر) معقول می‌باشد.

پس از مسجل‌شدن نارسایی غدد فوق کلیوی، قدم بعدی اندازه‌گیری سطح پلاسمایی ACTH است که در صورت افزایش یا کاهش نامناسب، به ترتیب نشان‌دهنده نارسایی اولیه و ثانویه غدد فوق کلیوی می‌باشد (شکل ۱۶-۴۰۶). در نارسایی اولیه غدد فوق کلیوی، افزایش سطح پلاسمایی رنین نشان‌دهنده کمبود مینرالوکورتیکوئیدها می‌باشد. بیماران مبتلا به نارسایی اولیه غدد فوق کلیوی باید در زمان مراجعه، تحت آزمایشات غربالگری برای تشخیص اتوآنتی‌بادی‌های ضد استروئیدها به عنوان شاخص ابتلا به التهاب خودایمن غدد فوق کلیوی قرار گیرند. اگر این آزمایشات منفی بودند، تصویربرداری از غدد فوق کلیوی با انجام CT اسکن جهت تشخیص خونریزی، ارتشاح یا توده‌های احتمالی اندیکاسیون دارد. در بیماران مذکر که فاقد اتوآنتی‌بادی در پلازما هستند، جهت کنارگذاشتن تشخیص X-ALD باید میزان اسیدهای چرب با زنجیره بسیار بلند را اندازه‌گیری نمود. از بیمارانی که دارای سطح ACTH به طور نامناسب پایین هستند (در حضور کمبود اثبات شده ترشح کورتیزول) باید تصویربرداری MRI از هیپوتالاموس - هیپوفیز به عمل آید. علایم مطرح‌کننده آپوپلکسی قبلی هیپوفیز مانند سردرد ناگهانی یا سابقه قبلی ضربه به سر باید به دقت مورد پرسش قرار گیرند، به ویژه در مواردی که هیچ ضایعه مشخصی در MRI مشاهده نمی‌شود.

مینرالوکورتیکوئید مصرفی اثر داشته باشد زیرا کورتیزول نیز قادر است به گیرندهٔ مینرالوکورتیکوئیدها متصل گردد؛ اثر  $40 \text{ mg}$  هیدروکورتیزون با  $100 \mu\text{g}$  فلودروکورتیزون معادل است. برای بیمارانی که در مناطقی زندگی می‌کنند که آب و هوای گرم یا استوایی دارند (یا مسافرت می‌کنند) دوز فلودروکورتیزون را طی فصل تابستان باید  $50$  تا  $100$  میکروگرم افزایش داد. دوز مینرالوکورتیکوئید مصرفی نیز باید طی بارداری تعدیل شود (به علت اثرات ضد مینرالوکورتیکوئیدی پروژسترون). اما این امر نسبت به تعدیل دوز هیدروکورتیزون، کمتر ضرورت می‌یابد. سطح پلاسمایی رنین را نمی‌توان طی بارداری به عنوان یک عامل پایش درمان به کار برد زیرا به صورت فیزیولوژیک سطح رنین در بارداری افزایش می‌یابد.

**جایگزینی آندروژن‌های غدد فوق‌کلیوی در بیمارانی که کمبود آنزری آنها علیرغم درمان بهینهٔ جایگزینی گلوکوکورتیکوئیدها و مینرالوکورتیکوئیدها بهبود نیافته، می‌توان به کار برد.** این درمان همچنین در زنان دچار علائم کمبود آندروژن از جمله کاهش میل جنسی ممکن است بکار رود. برای جایگزینی آندروژن‌های غدد فوق‌کلیوی می‌توان  $25$  تا  $50$  میلی‌گرم DHEA در روز تجویز نمود. برای پایش درمان، سطح DHEAS، آندروستندیون، تستوسترون و SHBG،  $24$  ساعت پس از مصرف آخرین دوز DHEA اندازه‌گیری می‌شود.

### هیپرپلازی مادرزادی غدد فوق‌کلیوی

(به فصل ۴۱۰ نیز مراجعه کنید) علت ایجاد هیپرپلازی مادرزادی غدد فوق‌کلیوی (CAH)، ایجاد جهش‌هایی در ژن‌های کدکنندهٔ آنزیم‌های دخیل در تولید گلوکوکورتیکوئیدها ( $CYP11B1$ ،  $HSD3B2$ ،  $CYP17A1$ ،  $CYP21A2$ ) یا در آنزیم کمکی P450 اکسیدودوکتاز (که به عنوان دهندهٔ الکترون به  $CYP21A2$  و  $CYP17A1$  عمل می‌کند) می‌باشد (شکل ۱-۴۰۶). همهٔ بیماران مبتلا به CAH دچار کمبود گلوکوکورتیکوئید هستند. بسته به اینکه اختلال آنزیمی در کدام مرحله باشد، ممکن است افزایش تولید مینرالوکورتیکوئید یا کمبود تولید استروئیدهای جنسی نیز وجود داشته باشد (جدول ۱۰-۴۰۶). تشخیص CAH به

براساس شرح حال و علائم و نشانه‌های بالینی مطرح‌کنندهٔ افزایش یا کمبود گلوکوکورتیکوئیدها، از جمله اندازه‌گیری وزن و فشارخون انجام می‌شود. اندازه‌گیری سطح پلاسمایی ACTH، میزان کورتیزول آزاد در ادرار  $24$  ساعته یا منحنی سطح سرمی کورتیزول در شبانه‌روز می‌تواند نشان دهد هیدروکورتیزول مصرف شده است یا خیر، اما اطلاعات قابل اعتمادی در مورد کیفیت درمان جایگزینی گلوکوکورتیکوئیدها فراهم نمی‌آورد. در بیماران مبتلا به نارسایی اولیه و منفرد غدد فوق‌کلیوی باید آزمایشات غربالگری جهت تشخیص بیماری خودایمنی تیروئید انجام شود و زنان مبتلا به این بیماری باید از احتمال بروز نارسایی زودرس تخمدان آگاه باشند. درمان با دوزهای بالاتر از میزان فیزیولوژیک گلوکوکورتیکوئیدها با دوز معادل تا  $30 \text{ mg}$  هیدروکورتیزون یا بیشتر، می‌تواند بر متابولیسم استخوان اثر بگذارد و این بیماران باید به طور منظم از نظر تراکم مواد معدنی استخوان مورد ارزیابی قرار گیرند. به تمام بیماران مبتلا به نارسایی غدد فوق‌کلیوی باید در مورد نیاز به تعدیل دوز گلوکوکورتیکوئید مصرفی در شرایط استرس‌زا آگاهی داد. برای تعدیل دوز گلوکوکورتیکوئید مصرفی معمولاً در موارد بروز بیماری‌های تب‌دار و استراحت در بستر، دوز گلوکوکورتیکوئید خوراکی دو برابر می‌شود و در موارد استفراغ طولانی‌مدت، جراحی یا تروما، تزریق داخل وریدی روزانه  $100 \text{ mg}$  هیدروکورتیزون انجام می‌شود. بیمارانی که در مناطقی زندگی می‌کنند که دسترسی به خدمات مراقبتی پزشکی با تأخیر انجام می‌شود باید کیت اورژانس قابل تزریق هیدروکورتیزون را علاوه بر کارت و دستبند استفاده از استروئید به همراه داشته باشند. برای جایگزینی مینرالوکورتیکوئیدها در نارسایی اولیه غدد فوق‌کلیوی باید فلودروکورتیزون را با دوز  $100$  تا  $150$  میکروگرم آغاز نمود. برای ارزیابی کافی بودن دوز مصرفی باید فشارخون را در وضعیت نشسته و ایستاده اندازه‌گیری نمود تا افت وضعیتی فشارخون (نشان‌دهندهٔ هیپوولمی) تشخیص داده شود. به علاوه سطح سرمی رنین، سدیم و پتاسیم باید به طور منظم اندازه‌گیری شود. سطح سرمی رنین باید در حداکثر میزان طبیعی حفظ شود. تغییر در دوز گلوکوکورتیکوئید مصرفی نیز ممکن است بر دوز

نوع بیماری	ژن	اثر بر تولید استروئیدها	استروئیدهای موجود در سرم (و ادرار) به عنوان شاخص تشخیصی
کمبود ۲۱-هیدروکسیلاز (21OHD)	<i>CYP21A2</i>	کمبود گلوکوکورتیکوئیدها، کمبود مینرالوکورتیکوئیدها، ترشح بیش از حد آندروژن‌های غدد فوق کلیوی	۱۷-هیدروکسی پروژسترون، ۲۱-دزوکسی کورتیزول (برگنانتربول، ۱۷-هیدروکسی برگنانون، برگنان تربولون)
کمبود ۱۱β-هیدروکسیلاز (11OHD)	<i>CYP11B1</i>	کمبود گلوکوکورتیکوئیدها، ترشح بیش از حد مینرالوکورتیکوئیدها و ترشح بیش از حد آندروژن‌های غدد فوق کلیوی	۱۱-دزوکسی کورتیزول، ۱۱-دزوکسی کورتیکوسترون، (تتراهیدرو-۱۱-دزوکسی کورتیزول، تستراهیدرو-۱۱-دزوکسی کورتیکوسترون)
کمبود ۱۷α-هیدروکسیلاز (17OHD)	<i>CYP17A1</i>	کمبود گلوکوکورتیکوئیدها، ترشح بیش از حد مینرالوکورتیکوئیدها، کمبود آندروژن‌ها	۱۱-دزوکسی کورتیکوسترون، کورتیکوسترون، برگنانون، پروژسترون (تستراهیدرو-۱۱-دزوکسی کورتیکوسترون، تستراهیدروکورتیکوسترون، برگندانبول، برگندانبول)
کمبود ۳β-هیدروکسی استروئید دهیدروژناز (3βHSD)	<i>HSD3B2</i>	کمبود گلوکوکورتیکوئیدها، (کمبود مینرالوکورتیکوئیدها)، ترشح بیش از حد آندروژن‌های غدد فوق کلیوی	۱۷-هیدروکسی برگنانون (برگنان تربول)
کمبود P450 اکسیدوکتاز (ORD)	<i>POR</i>	کمبود گلوکوکورتیکوئیدها، (ترشح بیش از حد مینرالوکورتیکوئیدها)، کمبود آندروژن‌ها، ناهنجاری‌های اسکلتی	برگنانون، پروژسترون، ۱۷-هیدروکسی پروژسترون (برگندانبول، برگنان تربول)

گلوکوکورتیکوئیدها و مینرالوکورتیکوئیدها به طور ترکیبی می‌شوند (CAH کلاسیک، با تظاهر در دوره نوزادی)، در حالی که جهش‌های با شدت کمتر فقط باعث اختلال در تولید گلوکوکورتیکوئیدها می‌شوند (CAH ساده مردانه‌ساز، با تظاهر در دوره نوزادی یا اوایل کودکی). خفیف‌ترین جهش‌ها باعث ایجاد ضعیف‌ترین فنوتیپ بالینی (CAH غیرکلاسیک) می‌شوند که معمولاً در دوره بلوغ و اوایل بزرگسالی تظاهر می‌کند و تولید گلوکوکورتیکوئید در این بیماران طبیعی است.

افزایش تولید آندروژن‌ها در تمام بیماران وجود دارد و با طیف وسیعی از علایم بالینی از مردانه‌سازی شدید دستگاه تناسلی خارجی در نوزادان مؤنث (مثلاً 46,XX همراه با اختلال تکامل جنسی [DS]) تا هیپوستیسم و اولیگومنوره مشابه فنوتیپ سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در زنان جوان مبتلا به CAH غیرکلاسیک ممکن است تظاهر کنند. در

راحتی با اندازه‌گیری استروئیدهای تجمع یافته در خون یا ادرار (مربوط به پیش از مرحله دچار اختلال در سنتز استروئیدها)، به طور ارجح با استفاده از روش‌های مبتنی بر طیف‌سنجی جرمی انجام می‌شود (جدول ۱۰-۴۰۶).

جهش در ژن *CYP21A2*، شایع‌ترین علت ایجاد CAH می‌باشد که ۹۰ تا ۹۵ درصد موارد را به خود اختصاص می‌دهد. کمبود آنزیم ۲۱-هیدروکسیلاز باعث اختلال در تولید گلوکوکورتیکوئیدها و مینرالوکورتیکوئیدها می‌شود (شکل ۱-۴۰۶) و مکانیسم بازخورد منفی در محور HPA را کاهش می‌دهد. این امر باعث افزایش ترشح ACTH از هیپوفیز و افزایش تولید پیش‌سازهای آندروژن‌های غدد فوق کلیوی و در نتیجه، افزایش ترشح آندروژن‌ها می‌شود. میزان اختلال در ترشح گلوکوکورتیکوئیدها و مینرالوکورتیکوئیدها به شدت جهش‌های ایجاد شده بستگی دارد. جهش‌های از دست‌دادن عملکرد عمده باعث کمبود



## درمان هیپرپلازی مادرزادی غدد فوق کلیوی

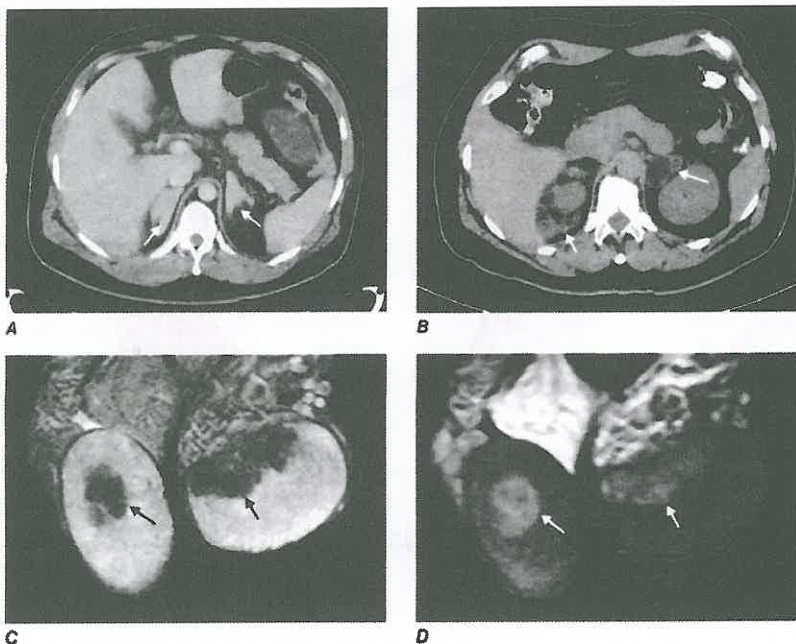
تجویز هیدروکورتیزون برای پیشگیری از بروز نارسایی حاد غدد فوق کلیوی مناسب می باشد اما برای کنترل ترشح بیش از حد آندروژن ها ممکن است مصرف پردنیزولون (که اثر طولانی تری دارد) لازم باشد. در کودکان، هیدروکورتیزون با دوز ۱ تا ۱/۵ برابر میزان تولید طبیعی کورتیزول (تقریباً  $13-10 \text{ mg/m}^2$  در روز) به صورت منقسم تجویز می شود. در بالغین اگر هیدروکورتیزون کافی نباشد، می توان از گلوکوکورتیکوئیدهایی که طول اثر متوسطی دارند (مثل پردنیزون) استفاده کرد؛ در این مورد کمترین دوز مورد نیاز جهت مهار ترشح بیش از حد آندروژن ها، تجویز می شود. برای دستیابی به باروری ممکن است تجویز دگزامتازون لازم باشد اما باید این دارو در حداقل مدت زمان لازم استفاده شود تا از بروز عوارض جانبی متابولیک آن جلوگیری گردد. در پایش بیوشیمیایی بیمار باید سطح آندروستن دیون و تستوسترون را اندازه گیری نمود و با سطح این هورمون ها در هر جنس مقایسه کرد. اندازه گیری میزان ۱۷ - هیدروکسی پروژسترون (17OHP) شاخص مفیدی برای تشخیص مصرف دوز بالای داروها می باشد (با مقایسه میزان 17OHP بیمار با سطح طبیعی آن در افراد سالم). مصرف دوز بالای گلوکوکورتیکوئیدها ممکن است محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - گناد را مهار نماید. بنابراین، دوز دارو باید به دقت متناسب با یافته های بالینی بیمار تعدیل شود. برای مقابله با بیماری حاد یا ترومای شدید یا در زمان جراحی باید دوز استرس گلوکوکورتیکوئیدها به میزان ۲ یا ۳ برابر دوز روزانه تجویز گردد. درمان ناکافی CAH می تواند باعث هیپرپلازی قشر غدد فوق کلیوی شود که علت نامگذاری این بیماری نیز این وضعیت می باشد و ممکن است به علت مواجهه طولانی مدت با مقدار زیاد ACTH هیپرپلازی ماکرونودلر غدد فوق کلیوی روی دهد (شکل ۱۷-۴۰۶). نواحی ندولر ممکن است به طور خودکار، آندروژن های غدد فوق کلیوی را ترشح کنند و

کشورهایی که غربالگری نوزدان از نظر ابتلا به CAH انجام نمی شود، نوزدان پسر ممکن است در چند هفته ابتدای زندگی با بحران حاد نارسایی غدد فوق کلیوی تظاهر کنند (بحران همراه با از دست دادن نمک<sup>۱</sup>)؛ ژنوتیپ مردانه ساز ساده خود را با بلوغ زودرس کاذب و سن استخوانی بالا در اوایل کودکی نشان می دهد، در حالی که مردان مبتلا به CAH غیرکلاسیک معمولاً تنها با غربالگری خانواده شناسایی می شوند.

درمان جایگزینی گلوکوکورتیکوئیدها در این بیماران نسبت به سایر علل نارسایی اولیه غدد فوق کلیوی پیچیده تر است. زیرا در این بیماران نه تنها باید کمبود گلوکوکورتیکوئیدها را جبران نمود بلکه باید افزایش ترشح ACTH و ترشح بیش از حد آندروژن ها را نیز کنترل کرد. درمان های کنونی با توجه به نبود فرآورده های گلوکوکورتیکوئیدی که الگوی ترشح شبانه روزی کورتیزول را تقلید کنند، دشوار می باشد. مصرف فرآورده های کنونی باعث ایجاد یک دوره تحریک طولانی مدت ACTH و در نتیجه تولید آندروژن ها در ساعات اولیه صبح می شود. در کودکان، دستیابی به رشد جسمانی بهینه و تکامل جنسی طبیعی از اهداف مهم درمان با گلوکوکورتیکوئیدها هستند؛ همچنین باید از بروز بحران حاد نارسایی غدد فوق کلیوی پیشگیری نمود و اختلال تکامل جنسی توأم با ژنوتیپ 46,XX را درمان کرد. در بالغین، اهداف این درمان به حفظ باروری و پیشگیری از بروز عوارض جانبی ناشی از درمان بیش از حد با گلوکوکورتیکوئیدها (به ویژه سندرم متابولیک و استئوپروز) تغییر می یابد. در زنان ممکن است اختلال باروری روی دهد که علت آن بروز ایگومنوره / آمنوره همراه با عدم تخمک گذاری طولانی مدت در نتیجه افزایش ترشح آندروژن ها است. در مردان ممکن است تومورهای بیضه منشأ گرفته از باقیمانده غدد فوق کلیوی<sup>۲</sup> روی دهند (شکل ۱۷-۴۰۶). این تومورها از سلول های هیپرپلاستیکی تشکیل شده اند که دارای ویژگی های سلول های قشر غدد فوق کلیوی هستند و در ناحیه rete testis قرار گرفته اند (این تومورها را نباید با تومورهای بیضه اشتباه گرفت). این تومورها ممکن است بر تولید اسپرم اثر گذاشته و باعث ایجاد فیروز شوند؛ فیروز ایجاد شده ممکن است برگشتناپذیر باشد.

1- salt-wasting crisis

2- Testicular adrenal rest tumor



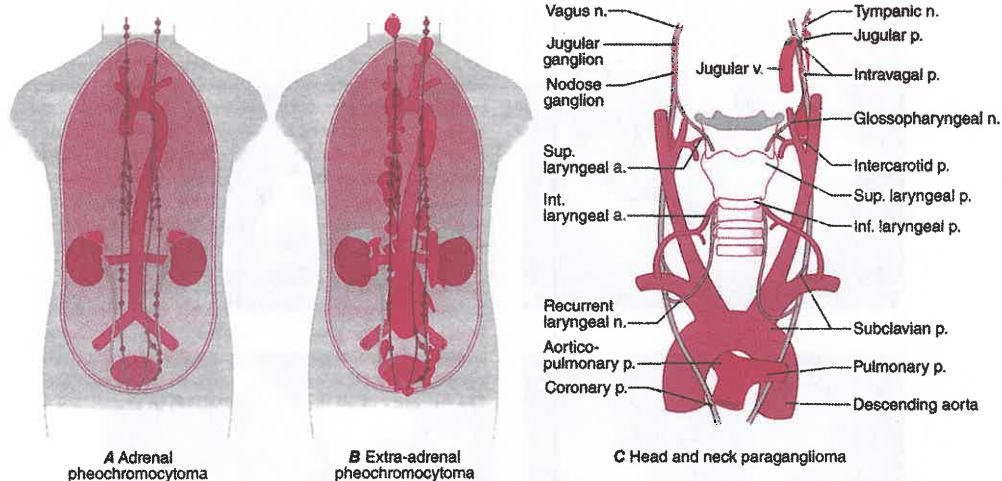
**شکل ۱۷-۴۰۶ تصویربرداری در هیپرپلازی مادرزادی غدد فوق کلیوی (CAH).** تصویر CT اسکن غدد فوق کلیوی که هیپرپلازی دوطرفه و یکنواخت غدد فوق کلیوی را در یک بیمار جوان مبتلا به CAH کلاسیک (A) و هیپرپلازی ماکرونودولر دوطرفه (B) را در یک بیمار میانسال مبتلا به CAH کلاسیک و طولانی مدت با درمان دارویی ناکافی نشان می دهند. تصاویر MRI نوع T<sub>1</sub> (C) و T<sub>2</sub> (D) که تومورهای بافت باقیمانده غدد فوق کلیوی در بیضه (پیکانها) را در یک بیمار جوان مبتلا به هیپرپلازی مادرزادی غدد فوق کلیوی توأم با از دست دادن نمک نشان می دهند.

## فئوکروموسیتوم ۴۰۷

Hartmut P. H. Neumann

فئوکروموسیتومها و پاراگانگلیومها، تومورهای مولد کاتکولامین هستند که از دستگاه عصبی سمپاتیک یا پاراسمپاتیک مشتق می شوند. این تومورها ممکن است به صورت تک گیر رخ دهند یا به شکلی ارثی و بخشی از تظاهرات نئوپلازی متعدد اندوکراین نوع 2 بیماری von Hippel - Lindau یا چند سندرم دیگر همراه با

ممکن است به درمان با گلوکوکورتیکوئیدها پاسخ ندهند. میزان نیاز به مینرالوکورتیکوئیدها طی زندگی تغییر می کند و در کودکان میزان نیاز بیشتر است، که علت این موضوع، مقاومت نسبی به مینرالوکورتیکوئیدها است که با بلوغ کلیه ها کاهش می یابد. کودکان مبتلا به CAH معمولاً مینرالوکورتیکوئید و درمان جایگزینی نمک دریافت می کنند. با این حال، میزان ذخیره مینرالوکورتیکوئیدی بالغین جوان مبتلا به CAH را باید دوباره مورد ارزیابی قرار داد. سطح پلاسمایی رنین را باید به طور منظم اندازه گیری نمود و در نیمه بالایی محدوده طبیعی حفظ کرد.



شکل ۱-۴۰ سیستم جنب گانگلیونی (پاراگانگلیال) و مکانهای (رنگ قرمز) فتوکروموسیتوم ها و پاراگانگلیوم ها.

سمپاتیک (مثل مدولای فوق کلیه) یا پاراسمپاتیک (مثل جسم کاروتید، گلوموس واگال) منشأ می گیرند (شکل ۱-۴۰). نام فتوکروموسیتوم بیانگر رنگ سیاهی است که به دلیل اکسیداسیون کرومافین کاتکولامین ها ایجاد می شود. هرچند که اسامی مختلفی برای توصیف این تومورها به کار رفته است، ولی اکثر بالینگران از عبارت فتوکروموسیتوم برای توصیف تومورهای علامتدار مولد کاتکولامین (از جمله تومورهایی که در مناطق خارج فوق کلیوی خلف صفاق، لگنی، و سینه ای واقع شده اند) استفاده می کنند. عبارت پاراگانگلیوم برای توصیف تومورهای مولد کاتکولامین در گردن و قاعده جمجمه، که ممکن است کاتکولامین اندکی ترشح کنند یا اصلاً کاتکولامین ترشح نکنند، به کار می رود. در مقابل این اصطلاح شایع بالینی، WHO اصطلاح فتوکروموسیتوم را برای تومورهای غدد فوق کلیوی و اصطلاح پاراگانگلیوم را برای تومورهای دیگر مناطق به کار می برد.

سبب شناسی اکثر موارد تک گیر فتوکروموسیتوم و پاراگانگلیوم، معلوم نیست. مع هذا، حدود ۲۵٪ از بیماران دچار یک اختلال ارثی هستند، از جمله این اختلالات عبارتند از جهش های رده زایا در ژن های شناخته شده ای چون *SDHD*، *SDHC*، *SDHB*، *NF1*، *VHL*، *RET* یا در

فتوکروموسیتوم، ایجاد شوند. تشخیص فتوکروموسیتوم ها، یکی از علل بالقوه قابل درمان هیپرتانسیون را مطرح می کند، و با خارج کردن آنها می توان از بحرانه های هیپرتانسیون، که می توانند کشنده باشند، جلوگیری به عمل آورد. تظاهر بالینی این تومورها متغیر است، و از یک انسیدنتالومی فوق کلیوی، تا بیماری که به بحران هیپرتانسیون مبتلا شده و به عوارض قلبی یا عوارض عروقی مغز دچار شده است راه، دربر می گیرد.

### همه گیر شناسی

برآورد می شوند که سالانه از هر یک میلیون نفر، ۲ تا ۸ نفر از آنها به فتوکروموسیتوم مبتلا می شود، و حدود ۱٪ از بیماران مبتلا به هیپرتانسیون، فتوکروموسیتوم دارند. سن متوسط در هنگام تشخیص حدود ۴۰ سالگی است، هرچند که این تومورها می توانند از ابتدای کودکی تا اواخر دوران عمر بروز کنند. «قانون ده ها» در فتوکروموسیتوم این است که، حدود ۱۰٪ از این تومورها دوطرفه هستند، ۱۰٪ در خارج از غده فوق کلیوی قرار دارند، و ۱۰٪ بدخیم هستند.

### سبب شناسی و مکانیسم آسیب زایی

فتوکروموسیتوم ها و پاراگانگلیوم ها، تومورهای پُر عروقی هستند که از سلول های مشتق از بافت مجاور عقده های

ولی هیپرتانسیون مداوم نیز شایع است. بحرانهایی کاتکولامینی می‌توانند منجر به نارسایی قلبی، ادم ریوی، آریتمی‌ها، و خونریزی داخل جمجمه‌ای شوند. در حین حملات رهاسازی هورمون‌ها، که می‌تواند در فواصل زمانی بسیار متفاوتی رخ دهد، بیماران مضطرب و رنگ‌پریده هستند و دچار تکی‌کاردی و تپش قلب می‌شوند. این حملات عموماً کمتر از یک ساعت طول می‌کشند و عواملی که می‌توانند آنها را آشکار نمایند عبارتند از: جراحی، تغییرات وضعیت بدن، ورزش، حاملگی، ادرار کردن (بویژه فئوکروموسیتوم‌های مثانه)، و داروهای مختلف (مثل ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای، مخدرها، متوکلوپرامید).

### تشخیص

تشخیص بر اساس اثبات افزایش مفرط کاتکولامین با انجام آزمایش بیوشیمیایی و تعیین محل تومور از طریق تصویربرداری مسجل می‌شود. هر دو اقدام تشخیصی اهمیت یکسانی دارند، هرچند که به طور سنتی، اندازه‌گیری کاتکولامین‌ها یا متانفرین (متابولیت متیل کاتکولامین‌ها) اولین گام برای رسیدن به این تشخیص محسوب می‌شود.

**آزمایش بیوشیمیایی** فئوکروموسیتوم‌ها و پاراگانگلیوم‌ها، کاتکولامین‌ها را، که شامل نوراپی نفرین (نورآدرنالین)، اپی نفرین (آدرنالین)، و دوپامین هستند، سنتز و ذخیره می‌کنند. افزایش سطوح پلاسمايي و ادراری کاتکولامین‌ها و متانفرین‌ها، سنگ‌بنای تشخیص این بیماری به شمار می‌روند. فعالیت هورمونی تومورها متغیر است، و لذا تنوع قابل ملاحظه‌ای در نتایج اندازه‌گیری‌های پیاپی کاتکولامین‌ها مشاهده می‌شود. با این حال متابولیت‌های O متیل به طور مداوم از اکثر تومورها نشت می‌کنند، و با اندازه‌گیری متانفرین‌ها می‌توان آنها را شناسایی کرد.

کاتکولامین‌ها و متانفرین‌ها را با روشهای بسیار متفاوتی می‌توان اندازه‌گیری کرد (مثل کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا، سنجش رسوب ایمنی متصل به آنزیم<sup>۱</sup>، و کروماتوگرافی مایع/ اسپکترومتری جرمی). اگر شک بالینی به

جدول ۱-۴۰۷ ویژگیهای بالینی همراه با فئوکروموسیتوم به ترتیب وقوع

۱- سردرد	۱۰- کاهش وزن
۲- تعریق شدید	۱۱- پاسخ منقاص به داروهای
۳- تپش قلب و تکی‌کاردی	ضد هیپرتانسیون
۴- هیپرتانسیون، مداوم یا	۱۲- برونشی و برادراری
حمله‌ای	۱۳- پیوست
۵- اضطراب و حملات پانیک	۱۴- افت وضعیتی فشار خون
۶- رنگ پریدگی	۱۵- کاردیومیوپاتی انشاعی
۷- تهوع	۱۶- ارنتروسبتوز
۸- درد شکم	۱۷- افزایش قند خون
۹- ضعف	۱۸- هیپرکلسمی

ژن‌هایی که به تازگی کشف شده‌اند مانند *TMEM127*, *SDHAF2*, *SDHA* و *MAX* غیرفعال شدن دو آللی ژن، برای ژنهای *NF1*, *VHL* و *SDH* نشان داده شده است، در حالی که جهش‌های *RET* سبب ایجاد فعالیت تیروزین کینازی گیرنده می‌شوند. *SDH* یکی از آنزیم‌های چرخه کربس و زنجیره تنفسی میتوکندری است. پروتئین *VHL* یکی از اجزای یوبی‌کیتین لیگاز E3 است. جهش‌های *VHL* سبب کاهش تجزیه پروتئین می‌شوند، و در نتیجه موجب افزایش اجزای دخیل در پیشرفت چرخه سلولی، متابولیسم گلوکز، و احساس وجود اکسیژن می‌گردد.

### تظاهرات بالینی

تظاهرات بالینی به قدری متنوع هستند که فئوکروموسیتوم را «مقلد بزرگ» نامیده‌اند (جدول ۱-۴۰۷). در میان نشانه‌های تظاهر این بیماری، حملات تپش قلب، سردرد، و تعریق شدید، نوعاً رخ می‌دهند و سه‌گانه (ترياد) کلاسیک این بیماری را شامل می‌شوند. وجود هر سه این نشانه‌ها، به همراه هیپرتانسیون، احتمال تشخیص فئوکروموسیتوم را مطرح می‌کند. از سوی دیگر، فئوکروموسیتوم می‌تواند سال‌ها بدون علامت باشد و در برخی موارد، قبل از اینکه بیمار متوجه نشانه‌های بیماری شود، تومورها تا اندازه قابل توجهی رشد کرده‌اند.

نشانه غالب بیماری، هیپرتانسیون است. به طور کلاسیک، بیماران به حملات هیپرتانسیون دچار می‌شوند،

1- high-performance liquid chromatography

2- enzyme-linked immunosorbent assay



حساس‌ترین روش است. آزمایشات پلاسمایی آسانترند و شامل اندازه‌گیری کاتکولامین‌ها و متانفرین‌ها می‌باشند. اندازه‌گیری متانفرین‌های پلاسماء حساسترین روش است و کمتر در معرض افزایش مثبت کاذب ناشی از استرس - از جمله استرس مربوط به خونگیری - قرار می‌گیرد. هرچند که با معرفی روش‌های سنجش جدید، بروز نتایج مثبت کاذب کاهش یافته است، ولی پاسخ‌های فیزیولوژیک به استرس و همچنین داروهایی که کاتکولامین‌ها را افزایش می‌دهند، هنوز هم می‌توانند این آزمایشات را مخدوش نمایند. از آنجا که این تومورها نسبتاً نادر هستند، افزایش‌های بینابینی احتمالاً نتایج مثبت کاذب را نشان می‌دهند. در این شرایط، کنارگذاشتن رژیم غذایی یا مصرف داروهایی (قطع مصرف لوودوپا، داروهای مقلد اثرات سمپاتیک، داروهای مدر، داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای، داروهای مسدودکننده گیرنده‌های آلفا و بتا) که ممکن است نتایج مثبت کاذب ایجاد کنند و سپس تکرار آزمایش یا انجام آزمون سرکوب کلونیدین (اندازه‌گیری سطح پلاسمایی متانفرین ۳ ساعت پس از مصرف خوراکی ۳۰۰ میکروگرم کلونیدین) حائز اهمیت می‌باشد. سایر آزمایش‌های دارویی، نظیر آزمایش فنتولامین و تست تحریکی گلوکاگون، حساسیت نسبتاً پایینی دارند و توصیه نمی‌شوند.

**تصویربرداری تشخیصی** روش‌های مختلفی برای تعیین محل فتوکروموسیتوم‌ها و پاراگانگلیوم‌ها به کار رفته‌اند (جدول ۲-۴۰۷). CT و MRI حساسیت مشابهی دارند. CT باید با ماده حاجب انجام شود. MRI بر پایه T2 همراه با ماده حاجب گادولینیوم، برای شناسایی فتوکروموسیتوم‌ها روش بهینه است و برای تصویربرداری از پاراگانگلیوم‌ها و فتوکروموسیتوم‌های خارج از غده فوق کلیوی، تا حدودی از CT بهتر است. حدود ۵٪ از انسیدنتالوم‌های<sup>۱</sup> فوق کلیوی، که معمولاً با CT یا MRI شناسایی می‌شوند، پس از ارزیابی اندوکرینولوژیک، فتوکروموسیتوم تشخیص داده می‌شوند.

برای تعیین محل تومورها همچنین می‌توان از ردیابی مواد نشاندار رادیواکتیو، نظیر سیتی‌گرافی، <sup>131</sup>I یا <sup>123</sup>I متایدوبنزیل گوانیدین (MIBG)، آنالوگ‌های سوماتواستاتین

روش تشخیص		حساسیت	ویژگی
آزمایشات ادراری ۲۴ ساعته			
کاتکولامین‌ها		+++	+++
متانفرین‌های تفکیک شده <sup>۱</sup>		++++	++
متانفرین‌های تام <sup>۲</sup>		+++	++++
آزمایشات پلاسماء			
کاتکولامین‌ها		+++	++
متانفرین‌های آزاد		++++	+++
تصویربرداری			
CT		++++	+++
MRI		++++	+++
سیتی‌گرافی MIBG		+++	++++
سیتی‌گرافی گیرنده سوماتواستاتین <sup>a</sup>		++	++
فلورو-دوبا RET/CT		+++	++++

a. به ویژه در پاراگانگلیوم‌های سر و گردن، بالا است.

توجه: MIBG، متایدوبنزیل گوانیدین؛ PET/CT، توموگرافی با ارسال پوزیترون همراه با CT. در آزمایش‌های بیوشیمیایی، حساسیت و ویژگی به شرح زیر است: ++، کمتر از ۸۵٪ +++، بین ۸۵ تا ۹۵٪ و ++++، بیش از ۹۵٪.

فتوکروموسیتوم وجود داشته باشد، (یعنی زمانی که این مقادیر به ۳ برابر بیشترین حد طبیعی افزایش یافته باشند)، صرف نظر از روش سنجش بکار رفته، تشخیص فتوکروموسیتوم بسیار محتمل است. مع هذا، همان طور که در جدول ۲-۴۰۷ خلاصه شده است، حساسیت و ویژگی آزمایشات بیوشیمیایی موجود تا حدود زیادی متفاوت است، و این تفاوتها، هنگام ارزیابی بیمارانی که کاتکولامین در آنها در حد بینابینی افزایش یافته است، اهمیت پیدا می‌کند. آزمایشات ادراری برای اندازه‌گیری، متانفرین‌ها (مقدار تام یا تفکیک شده)، و کاتکولامین‌ها، به طور گسترده‌ای در دسترس‌اند و معمولاً به عنوان آزمایشات اولیه به کار می‌روند. در میان این آزمایشات، اندازه‌گیری مقادیر تفکیک شده متانفرین‌ها و کاتکولامین‌ها،

1- Fractional metanephrines

2- Total metanephrines

3- Incidentaloma

مبدل آنژیوتانسین، نیز به نحو موثری استفاده شده است. عمل جراحی می‌بایست توسط گروهی متشکل از متخصصین بیهوشی و جراحی، که در تدبیر فتوکر و موسیتوم‌ها تجربه داشته باشند، انجام شود. در طول جراحی، به ویژه در شروع لوله‌گذاری نای یا هنگام دستکاری تومور، ممکن است نوسان فشار خون رخ دهد. انفوزیون نیتروپروساید برای بحرانهای نامتناسب هیپرتانسیون در حین جراحی مفید است، و افت فشار خون معمولاً به انفوزیون مایعات پاسخ می‌دهد.

تکنیک‌های با حداقل تهاجم (لاپاروسکوپی و رتروپریوتیتوسکوپی) امروزه به روش جراحی استاندارد برای فتوکر و موسیتوم تبدیل شده‌اند. در این روش‌ها عوارض کمتر است، زخم جراحی ظاهر زیباتری دارد و طول مدت بهبودی پس از جراحی نیز کوتاه‌تر است. فتوکر و موسیتوم‌های شکمی خارج از غده فوق‌کلیوی و همچنین اکثر فتوکر و موسیتوم‌های درون قفسه سینه را نیز می‌توان بوسیله آندوسکوپی خارج کرد. پس از جراحی، باید طبیعی شدن کاتکولامین‌ها را اثبات کرد. پس از انجام جراحی دوطرفه با حفظ قشر غدد فوق‌کلیوی، برای بررسی و رد کردن کمبود کورتیزول، باید آزمایش هورمون آدرنوکورتیکوتروپ انجام شود.

### فتوکر و موسیتوم بدخیم

حدود ۵ تا ۱۰٪ از فتوکر و موسیتوم‌ها و پاراگانگلیوم‌ها، بدخیم هستند. تشخیص فتوکر و موسیتوم بدخیم، مشکل است. معیارهای معمول بافت‌شناسی مثل آتپبی سلولی، وجود میتوز، و تهاجم به عروق یا بافت‌های مجاور، برای تشخیص فتوکر و موسیتوم کافی نیستند. بنابراین، اصطلاح فتوکر و موسیتوم بدخیم عموماً منحصر به تومورهایی می‌شود که متاستاز دوردست داده‌اند؛ شایع‌ترین مکان‌های این متاستازها، که به کمک تصویربرداری هسته‌ای یافت می‌شوند، عبارتند از: ریه‌ها، استخوان، یا کبد که مسیر عروقی انتشار این تومور را مطرح می‌کنند. از آنجا که سندرم‌های ارثی با تومورهای چند کانونی در جایگاه‌های متعدد همراهند، این ویژگی‌ها را باید در بیماران مبتلا به جهش‌های رده زایا در ژن‌های *SDHD*, *VHL*, *RET* یا *SDHB* که انتظار داشت. مع

$^{111}\text{In}$  توموگرافی گسیل پوزیترون با  $^{18}\text{F}$ -DOPA، یا توموگرافی گسیل پوزیترون با  $^{18}\text{F}$ FDG که ممکن است با برداشتن کامل یا قسمتی از غده فوق‌کلیوی بدان دست یافت استفاده کرد. از آنجا که این مواد در پاراگانگلیوم‌ها به صورت انتخابی برداشت می‌شوند، تصویربرداری هسته‌ای به ویژه در سندرم‌های ارثی مفید است.

**تشخیص‌های افتراقی** وقتی احتمال فتوکر و موسیتوم مطرح می‌شود، اختلالات دیگری که باید مد نظر قرار گیرند عبارتند از: هیپرتانسیون اساسی، حملات اضطراب، مصرف کوکائین یا آمفتامین‌ها، ماستوسیتوز یا سندرم کارسینوئید (معمولاً بدون هیپرتانسیون)، ضایعات داخل جمجمه، ترک مصرف کلونیدین، صرع اتونوم، و بحرانهای ساختگی (که معمولاً به دلیل آمین‌های مقلد سمپاتیک رخ می‌دهند). هنگامی که یک توده فوق‌کلیوی بدون علامت شناسایی می‌شود، تشخیص‌های احتمالی به غیر از فتوکر و موسیتوم عبارتند از: آدنوم فوق‌کلیوی بدون عملکرد، آلدوسترونوما، و آدنوم مولد کورتیزول (سندرم کوشینگ).

### درمان فتوکر و موسیتوم

خارج کردن کامل تومور، هدف نهایی درمان است. حفظ بافت طبیعی قشر غده فوق‌کلیه (به ویژه در اختلالات ارثی که به احتمال زیاد فتوکر و موسیتوم دوطرفه است) اهمیت به سزایی دارد. برای اینکه عمل جراحی بدون خطر انجام شود، آماده‌سازی بیمار قبل از جراحی ضروری است. قبل از عمل جراحی، فشار خون باید به طور ثابت کمتر از ۱۶۰/۹۰ حفظ شود. به طور کلاسیک فشار خون به وسیله  $\alpha$  بلاکرها کنترل می‌شود ۰/۵ تا ۴ mg  $\alpha$  فنوکسی بنزامین خوراکی به ازای هر kg وزن بدن). از آنجا که بیماران دچار کمبود حجم داخل عروقی هستند، مصرف آزادانه نمک و مایعات برای اجتناب از افت وضعیتی فشار خون ضروری است. در زمانی که منتظر تأثیرگذاری کافی  $\alpha$  بلاکرها هستیم می‌توان برای جلوگیری از حملات افزایش فشار خون از پرازوسین خوراکی یا فنتولامین وریدی استفاده کرد. از سایر داروهای ضد هیپرتانسیون، نظیر مسدودکننده‌های کانال کلسیم یا مهارکننده‌های آنزیم

تومور عمل می‌کند. تظاهرات کلاسیک نوروفیبروماتوز عبارتند از: نوروفیبروم‌های متعدد، لکه‌های شیر قهوه‌ای، کک مک‌های پوست زیر بغل، و ندول‌های لیش<sup>۳</sup> در عنبیه (شکل ۲-۴۰۷). فئوکروموسیتوم تنها در حدود ۱٪ از این بیماران رخ می‌دهد و عمدتاً در غدد فوق کلیوی واقع شده است. فئوکروموسیتوم بدخیم در این بیماران نادر نیست. شناخته شده‌ترین سندرم‌های همراه با فئوکروموسیتوم، اختلالات اتوزوم غالب نئوپلازی متعدد اندوکرین نوع ۲ (MEN2) است. (فصل ۴۰۸). هر دو نوع (2B, 2A) MEN2 به دلیل جهش‌های RET (نوآرایی شده طی ترانس فکسیون<sup>۴</sup>) ایجاد می‌شوند؛ RET یک تیروزین کیناز را کدگذاری می‌کند. محل جهش‌های RET با شدت بیماری و نوع MEN2 مرتبط است (فصل ۴۰۸). MEN2A با کارسینوم مدولری تیروئید (MTC)، فئوکروموسیتوم، و هیپرپاراتیروئیدی مشخص می‌شود؛ MEN2B نیز شامل MTC و فئوکروموسیتوم، و همچنین نوروم‌های مخاطی متعدد، ظاهر شبه‌مارفان و اختلالات تکاملی دیگر است، گرچه نوعاً هیپرپاراتیروئیدی در آن وجود ندارد. هرچند که MTC عملاً در تمام بیماران مبتلا به MEN2 دیده می‌شود، ولی فئوکروموسیتوم فقط در حدود ۵۰ درصد از این بیماران رخ می‌دهد. تقریباً در MEN2 همه فئوکروموسیتوما خوش‌خیم هستند، در غدد فوق کلیوی واقع شده‌اند، و غالباً دوطرفه هستند (شکل ۳-۴۰۷). فئوکروموسیتوم ممکن است قبل از MTC علامت‌دار شود. تیروئیدکتومی پیشگیرانه در بسیاری از افراد حامل جهش‌های RET انجام می‌شود؛ قبل از انجام جراحی در این بیماران، باید وجود فئوکروموسیتوم را بررسی و رد کرد.

سندرم فون هیل - لیندو<sup>۵</sup> (VHL) یک اختلال اتوزوم غالب است که استعداد ابتلا به همانژیوبلاستوم‌های شبکه‌ای و مخچه را افزایش می‌دهد، این ضایعات در ساقه مغز و طناب نخاعی نیز رخ می‌دهند (شکل ۴-۴۰۷). سایر تظاهرات مهم VHL عبارتند از: کارسینوم‌های سلول روشن کلیه<sup>۶</sup>، تومورهای سلول‌های جزیره‌ای پانکراس، تومورهای کیسه اندولنفاتیک در گوش داخلی، سیست آدنوم‌های اپیدیدیم و

هذه، در این سندرم‌ها، به ویژه در حاملین جهش‌های SDHB نیز متاستازهای دوردست رخ می‌دهند. درمان فئوکروموسیتوم یا پاراگانگلیوم بدخیم، چالش‌برانگیز است. روش‌های ممکن عبارتند از: کاهش توده تومور؛ تجویز مسدودکننده‌های گیرنده آلفا برای رفع علائم؛ شیمی‌درمانی؛ و پرتودرمانی طب هسته‌ای. در پزشکی هسته‌ای خط اول درمان برای متاستازهایی که به وسیله سنتی‌گرافی تأیید شده‌اند، استفاده از ۳ تا ۶ مرحله <sup>131</sup>I-MIBG با دوز ۲۰۰ mCi در فواصل یک ماهه است. روش شیمی‌درمانی آوربوخ<sup>۱</sup> عبارتست از: داکاربازین<sup>۲</sup> (۶۰۰ mg/m<sup>2</sup> در روزهای ۱ و ۲)، سیکلوفسفامید (۷۵۰ mg/m<sup>2</sup> در روز ۱)، و وین‌کریستین (۱/۴ mg/m<sup>2</sup> در روز ۱)، که هر ۲۱ روز برای ۳ تا ۶ دوره تکرار می‌شود. درمان تسکینی (بیماری پایدار با کاهش حجم تومور) در حدود نیمی از بیماران میسر می‌شود. دیگر گزینه‌هایی شیمی‌درمانی عبارتند از: sunitinib و تالیدومید / تزولومید. پیش‌آگهی فئوکروموسیتوم یا پاراگانگلیوم متاستاتیک، متغیر است و بقای ۵ ساله آن، ۳۰ تا ۶۰٪ می‌باشد.

### فئوکروموسیتوم در حاملگی

فئوکروموسیتوم گاه در طول حاملگی تشخیص داده می‌شود. خارج‌سازی بوسیله آندوسکوپی، ترجیحاً در ماه‌های چهارم تا ششم حاملگی، امکان‌پذیر است و می‌تواند با زایمان بدون مشکل همراه باشد. غربالگری منظم خانواده‌هایی که فئوکروموسیتوم ارثی در آنها وجود دارد، فرصتی برای شناسایی و خارج کردن تومورهای بدون علامت در زنان در سنین باروری فراهم می‌آورد.

### سندرم‌های همراه با فئوکروموسیتوم

حدود ۲۵ تا ۳۳٪ از بیماران مبتلا به فئوکروموسیتوم یا پاراگانگلیوم، به یک سندرم ارثی دچار هستند. در قیاس با افراد مبتلا به تومورهای تک گیر، سن متوسط در هنگام تشخیص، در بیماران مبتلا به سندرم‌های ارثی، تقریباً ۱۵ سال کمتر است.

نوروفیبروماتوز نوع ۱ (NF1) اولین سندرم همراه با فئوکروموسیتوم بود که شرح داده شد (فصل ۱۱۸). ژن NF1، با تنظیم آبشار انتقال پیام Ras، به شکل یک سرکوب کننده

1- Averbuch

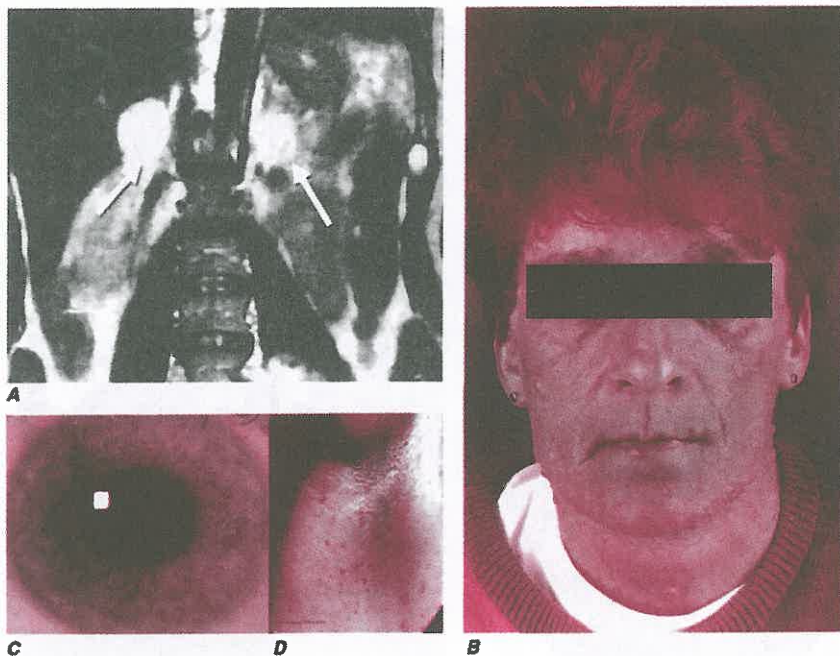
2- dacarbazine

3- Lisch

4- REarranged during Transfection

5- Von Hippel-Lindau

6- clear cell renal carcinoma



**شکل ۲-۴۰۷** نورو فیبروماتوز. A. MRI از فتوکروموسیتوم دوطرفه فوق کلیوی. B. نورو فیبروم های جلدی. C. ندول های لیش در عنبیه. D. کک مک زیر بغل.

ژنتیکی خانواده های مبتلا به پاراگانگلیوم های سر و گردن طبقه بندی شده اند. ژن های زمینه ساز ابتلا به این سندرم ها، زیرواحدهای آنزیم سوکسینات دهیدروژناز (SDH) را، که یکی از اجزای چرخه کربس و زنجیره انتقال الکترون در میتوکندری است، کد گذاری می کنند. SDH از چهار زیرواحد میتوکندری تشکیل شده است. جهش های (PGL4) *SDHB* (A-D) *SDHC* (PGL3)، *SDHD* (PGL1) و (PGL2) *SDHAF2* زمینه ساز ابتلا به سندرم های پاراگانگلیوما هستند. جهش های *SDHC* و *SDHB* در رده زایا به شکل اتوزوم غالب منتقل می شوند. در مقابل، در خانواده های *SDHD* و *SDHAF2* فقط فرزندان پدران مبتلا، (در صورتی که ژن معیوب را دریافت کنند) به تومورها دچار می شوند. PGL1 شایع ترین نوع است، و پس از آن PGL4 قرار دارد؛ PGL2 و PGL3 نادر هستند. فتوکروموسیتوم های فوق

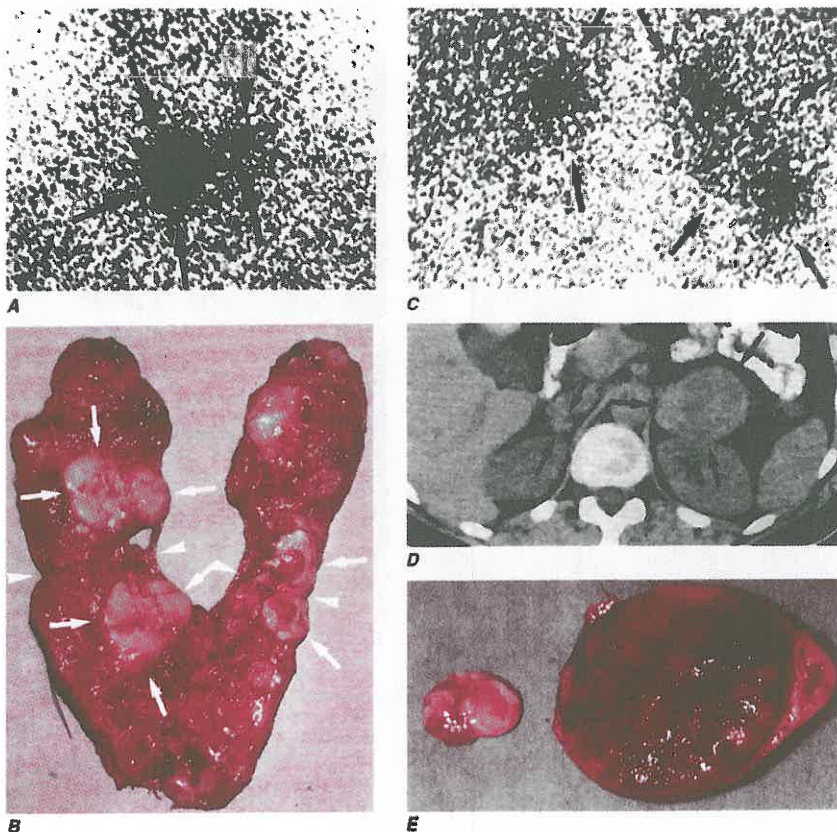
رباط پهن، و کیستهای متعدد پانکراس یا کلیه. ژن *VHL* (در کنار دیگر ژن ها) یک یوبی کیتین لیگاز E3 را کد گذاری می کند که بیان فاکتور 1 قابل القا بوسیله هیپوکسی<sup>۱</sup> (*HIF-1*) را، تنظیم می نماید. فقدان *VHL*، با افزایش بیان فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (*VEGF*)، که رگ زایی را القا می کند، همراه است. با اینکه ژن *VHL* ممکن است بوسیله تمام انواع جهش ها غیر فعال شود، ولی بیماران مبتلا به فتوکروموسیتوم نوعاً دارای جهش های بدمعنی<sup>۲</sup> هستند. حدود ۳۰-۲۰٪ از بیماران مبتلا به *VHL*، فتوکروموسیتوم دارند، ولی در بعضی از خانواده ها، میزان بروز به ۹۰٪ می رسد. توجه به این نکته که فتوکروموسیتوم یکی از تظاهرات همراه با *VHL* است، فرصتی را برای تشخیص تومورهای شبکه، کلیه، لوزالمعده و دستگاه اعصاب مرکزی، در مراحل ابتدایی (زمانی که هنوز انجام درمان مؤثر امکان پذیر است) فراهم می آورد.

سندرم های پاراگانگلیوما (*PGL*) بر اساس تحلیل

1- hypoxia-induced factor-1

2- missence





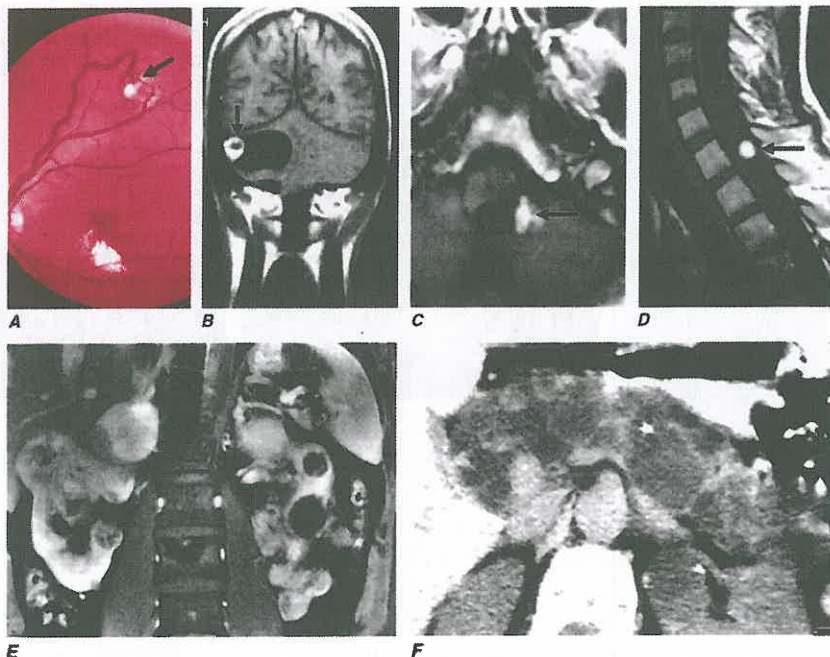
**شکل ۳-۴۰۷** نئوپلازی متعدد اندوکراین نوع ۲. A, B کارسینوم چند کانونی مدولری تیروئید، در نمای (A) سینتی گرافی MIBG و (B) نمونه برداشته شده با عمل جراحی؛ پیکانها، تومورها را نشان می دهند؛ سر پیکانها، پل بافتی نمونه بریده شده را نشان می دهند. C-E فتوکروموسیتوم فوق کلیوی دوطرفه، در نمای (C) سینتی گرافی MIBG، (D) تصویربرداری CT، و (E) نمونه های برداشته شده با عمل جراحی.

### رهنمودهایی برای غربالگری ژنتیکی بیماران مبتلا به فتوکروموسیتوم یا پاراگانگلیوم

علاوه بر سابقه خانوادگی، ویژگیهای کلی که از یک سندرم ارثی حکایت می کنند عبارتند از: سن پایین، تومورهای چند کانونی، تومورهای خارج غده فوق کلیوی، و تومورهای بدخیم (شکل ۶-۴۰۷). به دلیل شیوع نسبتاً بالای سندرم های خانوادگی در میان بیمارانی که با فتوکروموسیتوم یا پاراگانگلیوم تظاهر می کنند، شناسایی جهش های رده زایا - حتی در بیمارانی که سابقه خانوادگی شناخته شده ای ندارند،

کلیوی، خارج فوق کلیوی شکمی، و سینه ای، اجزایی از PGL4 و PGL1 هستند، که در PGL3 نادر می باشند ولی در PGL2 دیده نمی شوند (شکل ۵-۴۰۷). حدود یک سوم از بیماران مبتلا به PGL4 دچار متاستاز می شوند.

فتوکروموسیتوم خانوادگی (FP) را به تومورهای ارثی و عمدتاً محدود به غدد فوق کلیوی نسبت می دهند، که در بیماران دارای جهش های رده زایا در ژن *TMEM127*، *MAX* و *SDHA* دیده می شوند. نحوه وراثت اتوزومی غالب است و جهش در ژن *MAX* و *SDHD* تنها زمانی موجب بروز تومور می شوند که از پدر به ارث رسیده باشند.

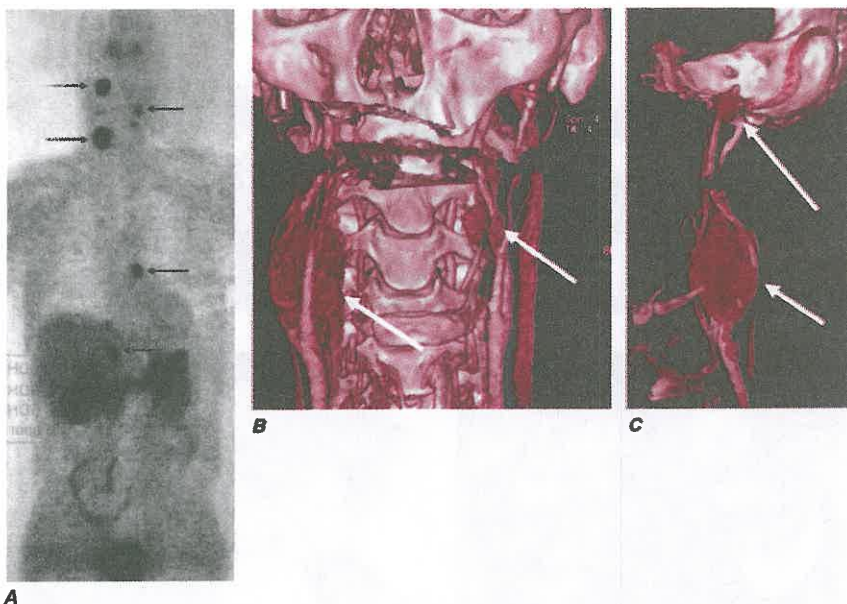


**شکل ۴-۴۰۷** بیماری فون هیل لیندو. (A) آنژیوم شبکیه؛ تمامی تصاویر بعدی یافته‌ها را در MRI نشان می‌دهند. B-D همانزیوبلاستوم‌های مخچه، (B) ساقه مغز (C) و طناب نخاعی (D). (E) کارسینوم‌های سلول روشن کلیه به صورت دوطرفه و فتوکروموسیتوم دوطرفه. (F) و کیست‌های متعدد پانکراس.

تومورهای مخچه، کلیه، ساقه مغز، یا طناب نخاعی، احتمال VHL را مطرح می‌کند. سابقه فردی و/یا خانوادگی پاراگانگلیوم سر و گردن، PGL4 یا PGL1 را مطرح می‌کند.

فتوکروموسیتوم فوق کلیوی منفرد در بیماری که سابقه مهم دیگری ندارد، باز هم می‌تواند با جهش‌های *VHL*، *SDHB*، *RET* یا *SDHD* (به ترتیب کاهش شیوع) همراه باشد. دوسوم از تومورهای خارج فوق کلیوی با یکی از این سندرم‌ها همراهند و تومورهای چند کانونی، به ترتیب کاهش شیوع، در افراد حامل جهش‌های *RET*، *SDHD*، *VHL* و *SDHB* رخ می‌دهند. حدود ۳۰٪ از پاراگانگلیوم‌های سر و گردن با جهش‌های رده زایا در یکی از ژنهای زیرواحدهای SDH (به ویژه *SDHD*) همراهند و در افراد حامل جهش‌های *VHL*، *RET* و *TMEM127* به ندرت دیده می‌شوند (شکل ۴۰۷-۶۴).

مفید است. اولین قدم، جستجوی ویژگیهای بالینی سندرم‌های ارثی و تهیه شرح حال خانوادگی دقیق از نسل‌های مختلف است. هر یک از این سندرم‌ها، توارث اتوزوم غالب با نفوذ متغیر دارند، البته فردی که مادری مبتلا به تومورهای پاراگانگلیوم دارد، در خطر ابتلا به PLG1 نیست (حامل جهش در *SDHD*). نوروفیبروم‌های جلدی، لکه‌های شیر قهوه‌ای، و کک مک‌های زیر بغل، حاکی از نوروفیبروماتوز هستند. جهش‌های رده زایا در *NFI* در بیماران مبتلا به فتوکروموسیتوم‌های تک‌گیر، گزارش نشده‌اند. بنابراین، در غیاب سایر تظاهرات بالینی نوروفیبروماتوز، نیازی به انجام آزمایش *NFI* نیست. سابقه شخصی یا خانوادگی سرطان مدولری تیروئید یا افزایش سطح سرمی کلسیتونین، قویاً حاکی از MEN2 است و در این صورت باید جهش‌های *RET* را فوراً بررسی نمود. سابقه اختلال دید، یا

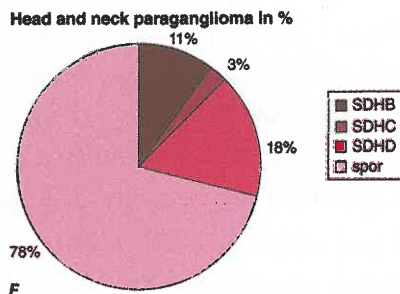
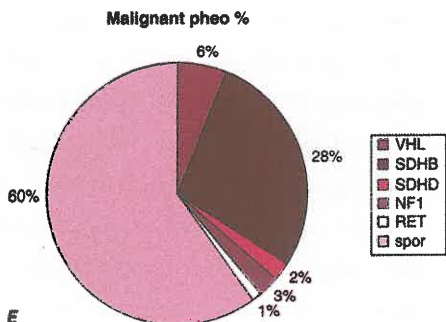
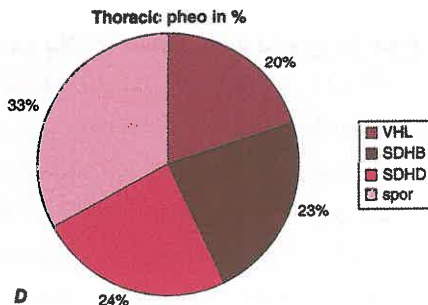
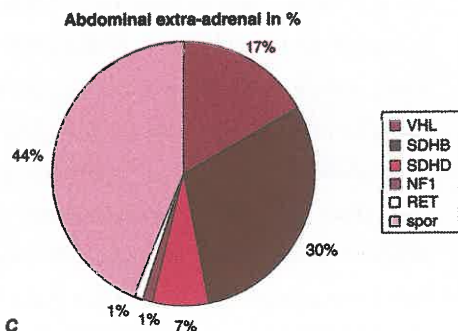
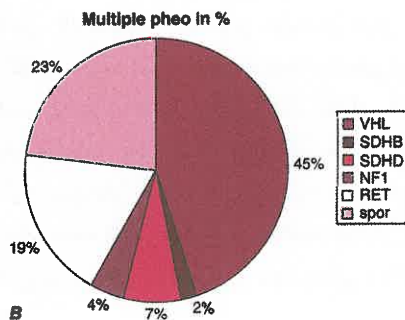
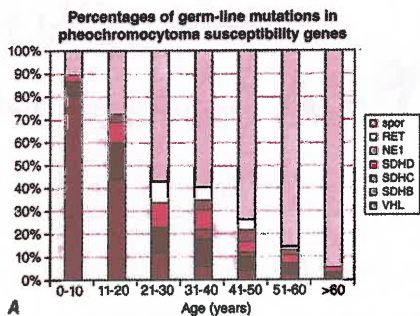


**شکل ۵-۴۰۷** سندرم پاراگانگلیوم. یک بیمار مبتلا به PGL1 و جهش SDHD W5X که تحت رزکسیون ناقص تومور جسم کاروتید چپ قرار گرفته است. A. توموگرافی با ارسال پوزیترون با  $^{18}\text{F}$  دوبا، که برداشت بوسیله تومور در گلوبوس جوگولر راست، جسم کاروتید راست، جسم کاروتید چپ، گلوبوس کرونری چپ، و غده فوق کلیوی راست را نشان می‌دهد. به تجمع فیزیولوژیک ماده نشاندار رادیواکتیو در کلیه‌ها، کبد، کیسه صفرا، لگنچه کلیه، و مثانه توجه کنید. B و C. آنژیوگرافی CT با بازسازی سه بعدی. پیکانها به تومورهای پاراگانگلیال اشاره می‌کنند.

مدیریت و درمان تومورهای پاراگانگلیوم بدون علامتی که امروزه در مبتلایان به تومورهای ارثی (و خانواده آنها) یافت می‌شود، دشوار است. استراتژی‌های مبتنی بر انتظار هوشیارانه<sup>۱</sup> نیز پیشنهاد شده‌اند. از آنجا که جراحی تومورهای سر و گردن (به ویژه تومورهای جسم کاروتید، و تومورهای ژوگولار و واگال) به وفور با فلج دائمی اعصاب کرانیال II, VII, IX, X, XI و XII همراه است، درمان این تومورها به وسیله پرتودرمانی رو به افزایش است. با این حال، پاراگانگلیوم‌های ناحیه تیمپانیک، خیلی زود علامت‌دار می‌شوند؛ از این رو بیشتر آنها را می‌توان به راحتی خارج کرد که متعاقب آن حس شنوایی بیمار بهبود یافته و وزوز گوش وی تسکین می‌یابد.

ایمونوهیستوشیمی برای انتخاب مقدماتی فنوکروموسیتوم ارثی مفید است. در صورتی که رنگ‌پذیری ایمنی آنتی‌بادی‌های SDHB, TMEM127, و MAX منفی باشد، می‌توان به ترتیب جهش در ژن‌های *TMEM127* و *SDH* را پیش‌بینی کرد.

پس از اینکه سندرم زمینه‌ای تشخیص داده شد، آزمایش ژنتیک برای بستگان بیمار نیز مفید واقع می‌شود. به این منظور، شناسایی جهش‌های رده زایا در سرنمود (Proband) لازم است، و پس از مشاوره ژنتیک، باید توالی DNA ژن مسئول را در بستگان بیمار تحلیل کرد تا مبتلا بودن آنها مشخص شود (فصل ۸۴). سایر اعضای خانواده ممکن است از غربالگری بیوشیمیایی برای تشخیص تومورهای پاراگانگلیومی در افرادی که حامل یک جهش رده زایا هستند، سود ببرند.



شکل ۴۰۷-۶ توزیع جهش در ژنهای *VHL*, *RET*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD* و *NF1* در ۲۰۲۱ بیمار مبتلا به فنوکروموسیتوم و پاراگانگلیوم. A. ارتباط با سن. ستونها، فراوانی شکلهای تکگیر (spor) یا انواع مختلف ارثی فنوکروموسیتوم را در گروههای سنی مختلف نشان می دهند. اختلالات ارثی در افراد جوانتری که با فنوکروموسیتوم تظاهر می کنند، بسیار شایعترند. بیماران مبتلا به جهش در ژنهای *SDHA* و *TMEM127* محاسبه نشده اند، زیرا تنها ۱٪ موارد در دهه های ۷-۴ را شامل می شوند. B.F. جهش های رده زایا مرتبط با (B) فنوکروموسیتوم متعدد، (C) خارج غدد فوق کلیوی در خلف صفاق، (D) قفسه سینه، (E) نوع بدخیم و (F) پاراگانگلیوم های سرگردن.



## نئوپلازی متعدد

## غدد درون ریز ۴۰۸

Rajesh V. Thakker

ویژگی نئوپلازی متعدد غدد درون ریز<sup>۱</sup> (MEN) تمایل به ایجاد تومور در دو یا چند غدد درون ریز<sup>۲</sup> است. چهار نوع اصلی از MEN شناخته شده و به نام‌های MEN انواع ۱ تا ۴ (MEN1-4) نام‌گذاری شده‌اند (جدول ۱-۴۰۸). هر نوع MEN به شکل یک سندرم غالب اتوزومی به ارث می‌رسد یا به شکل تک‌گیر<sup>۳</sup> رخ می‌دهد؛ که فاقد سابقه‌ی خانوادگی است. با این وجود افتراق بین نوع خانوادگی و تک‌گیر دشوار است چون اعضای خانواده‌ی مبتلا به بیماری ممکن است قبل از ایجاد علایم فوت کرده باشند. علاوه بر MEN1-4 حداقل ۶ سندرم هستند که با نئوپلازی‌های متعدد غدد درون ریز و دیگر ارگان‌ها ارتباط دارند (MEONs)<sup>۴</sup> (جدول ۲-۴۰۸). این MEONs شامل سندرم هایپرپاراتیروئیدیسم - تومور فکی، کمپلکس Carney، بیماری von Hippel-Lindau (فصل ۴۰۷)، سندرم Cowden و سندرم McCune-Albright (فصل ۴۲۶e) هستند؛ این‌ها همه به شکل غالب اتوزومی به ارث می‌رسند، به جز سندرم McCune-Albright (فصل ۴۲۶e) هستند؛ این‌ها به شکل غالب اتوزومی به ارث می‌رسند، به جز سندرم McCune-Albright که بر اثر یک جهش در سلول‌های سوماتیک بعد از مرحله زیگوت به شکل بیان موزائیکی ایجاد می‌شود (جدول ۲-۴۰۸).

تشخیص سندرم MEN یا MEON در یک فرد را می‌توان با یکی از سه معیار زیر گذاشت: (۱) ویژگی‌های بالینی (دو یا بیش‌تر از تومورها [ضایعات] مربوطه در یک فرد) (۲) الگوی خانوادگی (یکی از تومورها [ضایعات] مرتبط در بستگان درجه اول بیمار با تشخیص بالینی سندرم) و (۳) آنالیز ژنتیکی (یک جهش در رده‌ی سلول‌های زایا در ژن مرتبط در فردی که ممکن است علایم بالینی داشته باشد یا بی‌علامت باشد). می‌توان از آنالیز جهش‌ها در سندرم‌های

MEN و MEON در کار بالینی برای (۱) تأیید تشخیص بالینی، (۲) شناسایی اعضای خانواده‌ی دارای جهش و غربالگری برای شناسایی تومور مربوطه و درمان زودهنگام / مناسب آنها و (۳) شناسایی تقریباً ۵۰٪ اعضای خانواده که جهش در رده‌ی زایا را ندارند و می‌توان به آنها اطمینان داد که این تومورها را نمی‌گیرند، استفاده کرد. مورد آخر هم‌چنین می‌تواند باعث کاهش هزینه‌های مراقبت سلامتی از طریق کاهش بررسی‌های غیرضروری بیوشیمیایی و رادیولوژیک شود.

## نئوپلازی متعدد غدد درون ریز نوع ۱

**تظاهرات بالینی** MEN نوع ۱ (MEN 1) که به آن سندرم Wermer هم می‌گویند توسط تومورهای سه‌گانه‌ی درگیرکننده‌ی پاراتیروئیدها، جزایر پانکراسی، و هیپوفیز قدامی مشخص می‌شود. به علاوه، تومورهای قشر آدرنال، تومورهای کارسینوئید معمولاً با منشأ روده‌ی پیشین، مننژیومها، آنژیوفیروم‌های صورت، کلاژنوماها، و لیپومها هم ممکن است در افراد مبتلا به MEN1 رخ دهند. ترکیب غدد درگیر و ویژگی‌های پاتولوژیک آنها (مثلاً آدنوم‌های هایپرپلاستیک غدد پاراتیروئید) ممکن است در اعضای یک خانواده و حتی بین دوقلوهای یکسان متفاوت باشد. به علاوه یک نوع غیرخانوادگی (مثلاً تک‌گیر) در ۸-۱۴٪ بیماران مبتلا به MEN1 رخ می‌دهد، و مطالعات ژنتیکی مولکولی ایجاد جهش‌های جدید در ژن MEN1 را در تقریباً ۱۰٪ بیماران مبتلا به MEN1 تأیید کرده‌اند. شیوع MEN1 در مطالعات بعد از مرگ افراد انتخاب شده به‌صورت تصادفی، تقریباً ۲۵٪ است، اما در افراد مبتلا به هیپرپاراتیروئیدیسم ۱-۱۸٪، افراد مبتلا به تومورهای جزایر پانکراسی ۱۶-۳۸٪ و در افراد مبتلا به تومورهای هیپوفیزی کمتر از ۳٪ است. بیماری در تمام سنین رخ می‌دهد، و طیف سنی گزارش شده ۵ تا ۸۱ سال است و تظاهرات بالینی و بیوشیمیایی در اکثریت افراد تا دهه‌ی پنجم رخ می‌دهند. تظاهرات بالینی MEN1 به محل تومور و فراورده‌های هورمونی آن وابسته است. در صورت عدم درمان، تومورهای

1- multiple endocrine neoplasia

2- endocrine

3- sporadically

4- Multiple endocrine and other organ neoplasias

پاراتیروئیدکتومی نیمه کامل (مثلاً برداشتن ۳/۵ از غدد) یا کامل با یا بدون جاگذاری بافت پاراتیروئید خودی در ساعد انجام شده و این که جراحی در مراحل اولیه یا انتهایی انجام می‌شود، مورد بحث است. پاراتیروئیدکتومی با تهاجم حداقل توصیه نمی‌شود چون معمولاً هر چهار غده پاراتیروئید، مبتلا به آدنوما یا هپریلازی هستند. تجربه‌ی جراحی باید وجود داشته باشد چون پاتولوژی‌ها در MEN1 متنوع‌اند. مقلدهای کلسیم (مثلاً cinacalcet) که از طریق گیرنده‌ی حس‌کننده‌ی کلسیم اثر می‌کنند، برای درمان هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه در بعضی بیماران که به جراحی پاسخ نداده‌اند یا در آنها جراحی ممنوع بوده است، استفاده شده است.

غدد درون‌ریز در MEN1 با مرگ‌ومیر زودهنگام و ۵۰٪ احتمال مرگ تا سن ۵۰ سالگی همراه هستند. علت مرگ، اغلب یک تومور بدخیم است که اغلب یک تومور نورواندوکراین پانکراسی (NET) یا کارسینوئید روده پیشین است. به علاوه نتایج درمان در MEN1 به اندازه‌ی تومورهای غیر MEN1 موفقیت‌آمیز نبوده است. علت آن این است که تومورهای مرتبط به MEN1 به غیر از NET‌های هیپوفیزی اغلب متعدد هستند و دستیابی به درمان جراحی را مشکل می‌کنند. همچنین بیماری متاستاتیک نهفته هم در MEN1 شایع‌تر است و تومورها ممکن است بزرگتر، تهاجمی‌تر و مقاوم‌تر به درمان باشند.

### تومورهای پاراتیروئید (فصل ۴۲۴ را نیز ببینید)

هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه در ۹۰٪ بیماران رخ می‌دهد و شایع‌ترین ویژگی MEN1 است. بیماران ممکن است هیپرکلسمی بدون علامت یا علایم مبهم هیپرکلسمی (مثلاً پرادراری، پرئوشی، بی‌خوابی، خستگی یا سوءهاضمه) داشته باشند. همچنین سنگ‌های کلیوی و التهاب استخوانی فیبروزی سیستمیک (نادرتر) ممکن است رخ دهند. بررسی‌های بیوشیمیایی، هیپرکلسمی را معمولاً در ارتباط با افزایش هورمون پاراتیروئید (PTH) در گردش نشان می‌دهند (جدول ۴۰۸-۳). هیپرکلسمی معمولاً خفیف است و هیپرکلسمی شدید یا سرطان پاراتیروئید نادر هستند. تفاوت دیگر در هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه‌ی بیماران MEN1، برخلاف افراد بدون MEN1، این است که شروع بیماری زودتر است (۲۰-۲۵ سال در مقابل ۵۵ سال) و نسبت مرد به زن یکسان (۱ به ۱ در مقابل ۱ به ۳) است. تصویربرداری قبل از عمل (مثلاً سونوگرافی گردن با ستنی‌گرافی با  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi در پاراتیروئید) فایده‌ی کمی دارد چون تمام غدد پاراتیروئید ممکن است مبتلا باشند، و ممکن است اکسپلور گردن بدون توجه به مطالعات تعیین محل قبل از عمل نیاز باشد.

### تومورهای پانکراسی (همچنین فصل ۱۱۳ را ببینید)

در مطالعات مختلف طیف بروز تومورهای سلول‌های جزیره پانکراسی، که NET هستند، در بیماران MEN1 از ۳۰٪ تا ۸۰٪ متغیر است. اغلب این تومورها (جدول ۴۰۸-۱) میزان زیادی هورمون تولید می‌کنند (مثلاً گاسترین، انسولین، گلوکاگون، پلی‌پپتید روده‌ای وازواکتیو [VIP]) و مرتبط با سندرم‌های بالینی مختلفی هستند، هرچند بعضی بدون عملکرد یا غیرترشحی هستند. این تومورهای سلول‌های جزایر پانکراسی در بیماران MEN1 سن شروع زودتری نسبت به بیماران فاقد MEN1 دارند.

### گاسترینوما

تومورهای مترشحه گاسترین (گاسترینوماها) با تولید اسید معدی و زخم‌های معدی بیش‌تر همراه هستند، که به این ترکیب سندرم Zollinger-ellison می‌گویند. گاسترینوماها بیش‌تر در بیماران مبتلا به MEN1 مسن‌تر از ۳۰ سال رخ می‌دهند. زخم‌های معید شدید مکرر، که ممکن است پاره شوند، و کاشکسی علل اصلی مرگ‌ومیر بالا هستند. همچنین بیماران مبتلا به Zollinger-ellison ممکن است اسهال یا استئاتوره بگیرند. تشخیص با غلظت بالای گاسترین سرم ناشتا به همراه ترشح اسید معدی پایه‌ی بالا است (جدول ۴۰۸-۳). با این حال تشخیص سندرم Zollinger-ellison ممکن است در بیماران MEN1 مبتلا

### درمان تومورهای پاراتیروئید

برداشتن جراحی پاراتیروئیدهای بیش‌فعال غیرطبیعی در بیماران MEN1 درمان قطعی است. با این وجود، این که

سندرم‌های تنوبلازی متعدد غدد درون ریز (MEN)

جدول ۱-۴۰۸

نوع (منطقه کروموزومی)	تومورها (نفوذ تخمین زده شده)	زن و شایع ترین کدون‌های جهش یافته
MEN1 (۱۱q۱۳)	آدنوم‌های پارائینوئید (>۹۰٪) تومور روده‌ای پانکراسی (۳۰-۷۰٪) • گاستروفیوما (>۵۰٪) • اسلینوما (۳۰-۱۰۰٪) • غیر عملکردی و PPoma (۵۵-۲۰٪) • گلوکاتونوما (>۳٪) • VIPoma (>۱٪) آدنوم‌های هیپوفیز (۵۰-۱۵٪) • پرولاکتینوما (۶۰٪) • سومانوتروفینوما (۲۵٪) • کورتیکوتروفینوما (>۵٪) • غیر عملکردی (>۵٪) تومورهای مرتبط • نئومور کورینیکال آدرنال (۲۰-۷۰٪) • فئوگروموسیتوم (>۱٪) • NET بیرونی ریوی (۲٪) • NET نیموسی (۲٪) • NET گوارشی (۱۰٪) • لییوما (<۳۳٪) • آنژیوبلیوما (۸۵٪) • کلانوما (۷۰٪) • منتزوما (۸٪)	MEN1 حذف ۸۳/۸۴، ۴-bp (≈۴٪) حذف ۱۱۹، ۳-bp (≈۳٪) حذف ۲۰۹۲۱۱، ۴-bp (≈۸٪) حذف ۴۱۸، ۳-bp (≈۴٪) حذف یا اضافه ۵۱۴-۵۱۶ (≈۷٪) اینترون ۴ تک نواره (≈۱۰٪)
MEN2 (۱۰cen-۱۰q۱۱.۲)	MTC (>۹۰٪) فئوگروموسیتوم (<۵۰٪) آدنوم پارائینوئید (۱۰-۲۵٪) MTC (۱۰۰٪) MTC (<۹۰٪) فئوگروموسیتوم (<۵۰٪) ناهنجاری‌های همراه • نوروماهای مخاطی • ظاهر مارفانوئید • فیبرهای عصبی قریب‌های میلینه • مگاکالون	RET ۶۳۴ متلا cys ← Arg (≈۸۵٪) ۶۱۷ RET missense (<۵۰٪) RET ۹۱۸ Met ← Thr (<۹۵٪)
MEN2A فقط MTC MEN2B (MEN3 با)		
MEN4 (۱۲p۱۳)	آدنوم پارائینوئید <sup>a</sup> آدنوم هیپوفیز <sup>a</sup> تومورهای اعضای تناسلی <sup>a</sup> (متلا سرطان بیضه، کارسینوم نورواندوکراین سروبیکس) ؟ تومورهای آدرنال + کلیوی <sup>a</sup>	CDKN1B هیچ جهش معمولی تا به امروز کشف نشده

<sup>a</sup> نمونه‌های غیر کافی برای تهیه‌ی اطلاعات شیوع گزارش شده است.

نکته: به ارث رسیدن غالب اتوزومی سندرم‌های MEN تأیید شده است.

اختصارات: MTC: سرطان مدولاری تیروئید، PPoma: تومور مترشح پانکراسی VIPoma، تومور مترشح پانکراسی وازوآکتیو

با جراحی بهبود می‌یابد. به علاوه، گاسترینوماهای دئودنومی که با شیوع بیش‌تر در بیماران MEN1 رخ می‌دهد، با جراحی با موفقیت درمان شده است. با این وجود در اغلب بیماران MEN1، گاسترینوماها متعدد یا خارج پانکراسی هستند و به استثنای گاسترینوما دئودنومی، جراحی به ندرت موفقیت‌آمیز است. برای مثال نتایج یک مطالعه نشان داد که فقط ۱۵٪ ~ بیماران MEN1 بلافاصله بعد از جراحی کاملاً از بیماری پاک شده بودند و بعد از ۵ سال این عدد به ۵٪ ~ کاهش پیدا کرد. نتایج در افراد فاقد MEN1 بهتر بود و به ترتیب ۴۵٪ و ۴۰٪ بود. با توجه به این یافته‌ها اغلب متخصصان توصیه به درمان غیرجراحی در گاسترینوماهای MEN1 می‌کنند، به غیر از مواردی که همان‌طور که قبلاً گفته شده ضایعات کوچک و منفرد باشند. درمان گاسترینوما منتشر دشوار است. شیمی‌درمانی با استرپتوزوتوسین و ۵-فلورواوراسیل؛ هورمون‌درمانی با اکتروتاید یا لایزوتاید که آنالوگ‌های انسانی سوماتواستاتین هستند؛ امبولیزاسیون شریان کبدی؛ تجویز اینترفرون لکوسیتی انسانی؛ و برداشتن، تمام تومورهای قابل برداشتن در بعضی بیماران مفید بوده‌اند.

**انسولینوما** این تومورهای سلول‌های جزایر b ترشح‌کننده انسولین، ۳۰-۱۰٪ تمام تومورهای پانکراسی را در بیماران MEN1 تشکیل می‌دهند. بیمار مبتلا به انسولینوما با علائم کاهش قند خون (مثل ضعف، سردرد، تعریق، از حال رفتن، تشنج، تغییر رفتار، اضافه وزن) که معمولاً بعد از ناشتایی یا فعالیت ایجاد می‌شوند و با دریافت گلوکز بهبود می‌یابند، مراجعه می‌کند. قابل اعتمادترین تست یک ناشتایی تحت نظارت ۷۲ ساعته است. بررسی‌های بیوشیمیایی نشان‌دهنده‌ی افزایش غلظت‌های انسولین پلاسما به همراه هیپوگلیسمی هستند (جدول ۳-۴۰۸). غلظت‌های در گردش پپتید C و پروانسولین که افزایش می‌یابند هم برای تأیید تشخیص مفید هستند، همچنین اثبات نبود سولفونیل اوره‌ها در نمونه‌های پلاسما و ادرار که طی بررسی هیپوگلیسمی گرفته می‌شوند، اهمیت دارد (جدول ۳-۴۰۸). موفقیت جراحی شدیداً توسط تعیین محل تومور قبل از جراحی توسط سونوگرافی اندوسکوپی، CT

به هیپرکلسمی دشوار باشد، چون هیپرکلسمی هم می‌تواند باعث هیپرگاسترینمی شود. سونوگرافی، سونوگرافی اندوسکوپی، توموگرافی کامپیوتری (CT)، تصویربرداری رزونانس مغناطیسی هسته‌ای (MRI)، آنژیوگرافی شکمی انتخابی، نمونه‌برداری وریدی، و سستی‌گرافی گیرنده سوماتواستاتین، در محل‌یابی تومور قبل از جراحی مفید هستند. گاسترینوماها بیش از ۵۰٪ NET‌های پانکراسی را در بیماران MEN1 تشکیل می‌دهند و تقریباً ۲۰٪ بیماران گاسترینوما MEN1 دارند. گاسترینوماها، که همچنین ممکن است در مخاط روده رخ می‌دهند، علت اصلی ناتوانی و مرگ‌ومیر در بیماران MEN1 هستند. گاسترینوماهای MEN1 بدخیم هستند و قبل از گذاشته شدن تشخیص متاستاز می‌دهند.

### درمان گاسترینوما

هدف درمان طبیی بیماران MEN1 سندرم Zollinger-ellison کاهش ترشح پایه‌ی اسید به کمتر از  $10 \text{ mmol/L}$  است. مهارکننده‌های  $\text{H}^+ \text{-K}^+ \text{-ATPase}$  (مثل امپرازول و لانزوپرازول) ترشح اسید را کاهش می‌دهند و داروهای منتخب برای درمان گاسترینوما هستند. بعضی بیماران ممکن است به آنتاگونیست‌های گیرنده  $\text{H}_2$  هیستامینی، سایمتیدین یا رانیتیدین هم نیاز پیدا کنند. نقش جراحی در درمان گاسترینوما در بیماران MEN1 مورد بحث است. هدف جراحی کاهش خطر بیماری متاستاتیک دوردست و افزایش بقا است. برای یک گاسترینوما غیرمتاستازی که در پانکراس است، برداشتن به کمک جراحی اغلب مؤثر است. با این وجود خطر متاستاز کبدی با افزایش اندازه تومور افزایش می‌یابد، به گونه‌ای که ۲۵-۴۰٪ بیماران با NET‌های پانکراسی با اندازه‌ی  $\text{cm} < 4$  مبتلا به متاستاز کبدی و ۵۰-۷۰٪ بیماران با تومورهای  $\text{cm} < 3-2$  مبتلا به متاستاز به غدد لنفی می‌شوند. بقا در بیماران MEN1 مبتلا به گاسترینوما با اندازه‌ی کمتر از  $\text{cm} < 2/5$  ۱۰۰٪ طی ۱۵ سال، و در صورت وجود متاستاز ۵۲٪ طی ۱۵ سال است. به نظر می‌رسد وجود متاستاز غدد لنفی تأثیر منفی روی بقا ندارد. جراحی بری گاسترینوماهای  $\text{cm} < 2/5$  توصیه می‌شود، چون بقای مرتبط با بیماری در این بیماران



جدول ۲-۴۰۸ سندرم های تنوپلازی متعدد غدد درون ریز و دیگر ارگان ها (MEONs)		
بیماری <sup>a</sup>	محصول ژنی	منطقه کروموزومی
هایپرپاراتیروئیدسم - تومور فک (HPT-JT)	پارافیرومین	۱q۳۱.۲
مجموعه carney	ppKAR1A	۱۷q۲۴.۲
CNC۱	b۳	۲p۱۶
CNC۲	pVHL(elongin)	۳p۲۵
بیماری von Hippel-Lindau (VHL)	نوروفیرومین	۱۷q۱۱.۲
نوروفیرومانوزیس نوع ۱ (NF1)		
سندرم Cowden (CWD)	PTEN	۱۰q۲۳.۳۱
CWD۱	SDHB	۱p۳۶.۱۳
CWD۲	SDHD	۱۱q۲۳.۱
CWD۳	KLLN	۱۰q۲۳.۳۱
CWD۴	PIK3CA	۳q۲۶.۳۲
CWD۵	AKT1	۱۴q۳۲.۳۳
CWD۶	Gsa	۲۰q۱۳.۳۲
سندرم McCune-Albright (MAS)		

<sup>a</sup> توارث این اختلالات غالب اتوزومی است، به غیر از MAS که به علت موزائیسیم ناشی از جهش در ژن GNAS1، کدکننده Gsa، در سلول های سوماتیک بعد از زیگوتی است.

<sup>b</sup> ناشناخته

جراحی بهترین درمان است. درمان جراحی که از برداشتن یک تومور منفرد تا پانکراتکتومی دیستال یا پانکراتکتومی نیمه کامل متفاوت است، در بسیاری بیماران شفا بخش بوده است. شیمی درمانی می تواند شامل استرپتوزوتوسین، ۵- فلورو اوراسیل، و دوکسودو بیسین باشد. امبولیزاسیون شریان کبدی برای بیماری متاستازی استفاده شده است.

اسکن یا آنژیوگرافی تنه سلیاک، بهبود می یابد. روش های محل یابی اضافی شامل نمونه برداری ورید پورت خلال کبدی از راه پوست، قبل و حین عمل، تحریک انتخابی داخل شریانی و نمونه برداری ورید هیپاتیک، و سونوگرافی مستقیم پانکراسی حین عمل هستند. انسولینوماها در ۱۰٪ بیماران MEN1 به همراه گاسترینوما رخ می دهند و می توانند در زمان های مختلفی رخ دهند. انسولینوماها بیشتر در بیماران MEN1 که جوان تر از ۴۰ سال هستند، و بعضی در افراد جوان تر از ۲۰ سال رخ می دهند. در مقابل در بیماران بدون MEN1، انسولینوماها اغلب در افراد مسن تر از ۴۰ سال رخ می دهند. انسولینوماها ممکن است در ۱۰٪ بیماران اولین تظاهر MEN1 باشند، و تقریباً ۴٪ بیماران با انسولینوما، MEN1 دارند.

**گلوکاگونوما** این NET های پانکراسی مترشحه گلوکاگون در > ۳٪ بیماران MFN1 رخ می دهند. تظاهرات بالینی ویژه بیماری شامل راش های پوستی (اریتم مهاجر نکرولیتیک)، کاهش وزن، آنمی و التهاب مخاط دهان<sup>۱</sup> ممکن است وجود نداشته باشند. تومور ممکن است در بیمار بدون علامت MEN1 در تصویربرداری پانکراسی یا یافتن عدم تحمل گلوکز و هیپرگلوکاگونی، تشخیص داده شود.

## درمان انسولینوما

درمان طبی که شامل وعده های غذایی مکرر کربوهیدرات و دیازوکساید یا اکتروتاید است، همیشه موفق نیست و

جدول ۳-۴۰۸ غربالگری بیوشیمیایی و رادیولوژیک در نئوپلازی متعدد غدد درون ریز نوع ۱		
نومور	سن برای شروع (سال)	تست بیوشیمیایی (پلازما یا سرم) تست تصویربرداری (فاصله زمانی)
پارانئوپتید	۸	کلسیم، pTH
NETهای پانکراسی		
گاسترینوما	۲۰	گاسترین ( $\pm$ pH معده)
انسولینوما	۵	گلوکوز ناشتا، انسولین
NET پانکراسی دیگر	> ۱۰	کروموگرافین A؛ پلی پپتید پانکراسی، گلوکاگون، پپتید وازواکتیو روده‌ای، ۱
هیپوفیز قدامی	۵	پرو لاکتین، IGF-1
آدرنال	> ۱۰	هیچ، مگر این که علائم یا نشانه‌های تومور عملکردی باشد و/یا تومور < ۱cm در تصویربرداری باشد.
کارسینوئید تیموسی و برونشیا	۱۵	—

اختصارات: CT، توموگرافی کامپیوتری؛ EUS، سونوگرافی اندوسکوپی؛ IGF-1، فاکتور رشد شبه انسولین؛ PTH، هورمون پاراتیروئید.

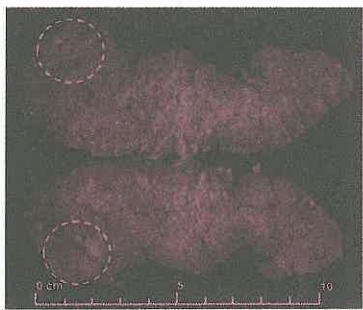
درمان	گلوکاگونوما
<p><b>درمان جراحی VIPoma</b> ها که اغلب در دم پانکرس قرار دارند می‌تواند شفا بخش باشد. با این حال در بیماران با تومور غیر قابل برداشتن، آنالوگ‌های سوماتواستاتین مثل اکتروتاید و لانتروتاید می‌توانند مفید باشند. استرپتوزوتوسین و ۵-فلورواوراسیل می‌توانند مفید باشند. همچنین امبولیزاسیون شریان کبدی برای بیماری متاستازی استفاده می‌شود.</p>	<p>برداشتن جراحی گلوکاگونوما درمان انتخابی است. با این حال درمان ممکن است دشوار باشد چون تقریباً ۸۰-۵۰٪ بیماران هنگام تشخیص، متاستاز دارند. درمان طبی با آنالوگ‌های سوماتواستاتین (مثل دکستروتاید یا لانتروتاید) یا شیمی درمانی با استرپتوزوتوسین و ۵-فلورواوراسیل در برخی بیماران موفقیت آمیز بوده است، و امبولیزاسیون شریان کبدی برای درمان بیماری متاستازی استفاده شده است.</p>

**تومورهای پانکراسی مترشح پپتید (PPoma) و NETهای پانکراسی بدون عملکرد**

PPomaها در تعداد زیادی از بیماران MEN1 یافت می‌شوند. هیچ پیامد پاتولوژیکی از ترشح زیادی پپتید (PP) دیده نشده و اثر بالینی PP ناشناخته است. بسیاری از PPomaها ممکن است ناشناخته مانده باشند یا به عنوان NETهای پانکراسی غیرعملکردی طبقه‌بندی شده باشند، که احتمالاً شایع‌ترین NET در همراهی با MEN1 است (شکل ۱-۴۰۸). نبود یک سندرم بالینی و یک اختلال بیوشیمیایی خاص ممکن است منجر به تأخیر تشخیص

**تومور پپتید وازواکتیو روده‌ای (VIPoma)**

VIPomaها فقط در عده کمی از بیماران MEN1 گزارش شده است. ویژگی‌های این سندرم بالینی اسهال آبکی، هیپوکالمی، و آکلردری است و نام‌های دیگر آن سندرم Verner-Morrison، سندرم WDHA، یا سندرم VIPoma است. تأیید تشخیص بارد سوءاستفاده از مسهل‌ها و دیورتیک‌ها، تأیید حجم مدفوع بیش از ۱۰/۵ در ناشتایی، و یافتن سطح بسیار بالای VIP پلاسما است.



NETهای پانکراسی بدون عملکرد شوند، که پیش‌آگهی بدتری نسبت به تومورهای دیگر عملکردی، شامل انسولینوما و گاسترینوما دارند. روش غربالگری بهینه و فواصل زمانی آن برای NETهای پانکراسی غیرعملکردی هنوز تأیید نشده است. در حال حاضر سونوگرافی اندوسکوپی احتمالاً حساس‌ترین روش برای تشخیص تومورهای پانکراسی کوچک است اما سستی‌گرافی گیرنده سوماتواستاتین قابل اعتمادترین روش برای تشخیص بیماری متاستازی است (جدول ۳-۴۰۸).

### PPomaها و NETهای پانکراسی غیرعملکردی

#### درمان

درمان NETهای پانکراسی غیرعملکردی در بیمار بدون علامت مورد بحث است، یک توصیه به انجام جراحی بدون توجه به اندازه تومور بعد از کامل شدن بررسی بیوشیمیایی است. توصیه دیگر، انجام جراحی با توجه به اندازه تومور  $< 1\text{ cm}$  یا  $< 3\text{ cm}$  در مراکز مختلف است. جراحی پانکراتیکودئودنال در برداشتن تومور در ۸۰٪ بیماران موفقیت‌آمیز است، اما بیش از ۴۰٪ بیماران مبتلا به عوارضی چون دیابت شیرین، استئاتوره مکرر، سندرم‌های تهی‌شدگی<sup>۱</sup> زود و دیر هنگام، و دیگر علائم گوارشی می‌شوند. با این حال ۶۰-۵۰٪ ~ بیماران درمان شده با جراحی بیش از ۵ سال زنده می‌مانند. در هنگام توجه به این توصیه‌ها، توجه به این نکته هم مهم است که بیماری متاستازی نهفته (مثلاً تومورهایی که در بررسی‌های تصویربرداری پیدا نشده‌اند) ممکن است در تعداد زیادی از این بیماران در هنگام ظهور بیماری وجود داشته باشند. مهارکننده‌های گیرنده‌های تیروزین کیناز (TKRs) و مسیر پیام‌رسانی mTOR<sup>۲</sup> در درمان NETهای پانکراسی و دو برابر کردن زمان بقای بدون بیماری بیماران، مفید گزارش شده‌اند.

**شکل ۱-۴۰۸** تومور نورواندوکرین پانکراسی غیرعملکردی (NET) در یک بیمار ۱۴ ساله مبتلا به نوپلازی متعدد غدد درون‌ریز نوع ۱ (MEN1). A. اسکن MRI شکمی یک تومور با شدت پایین  $< 2\text{ cm}$  (بیش‌ترین قطر قدامی - خلفی) در گردن پانکراس نشان داد. هیچ شواهدی دال بر تهاجم به ساختارهای مجاور یا متاستاز وجود نداشت. تومور توسط دایره خط چین سفید نشان داده شده است. B. NET پانکراسی با جراحی برداشته شد و بررسی ماکروسکوپی محل تومور (دایره خط چین سفید) را در گردن پانکراس تأیید کرد. ایمونوهیستوشیمی نشان داد که تومور برای کرومورین A رنگ می‌گیرد ولی برای پپتیدهای گوارشی یا منین<sup>۳</sup> رنگ نمی‌گیرد و در نتیجه تأیید شد که یک NET غیرترشحی به دلیل از دست رفتن بیان منین است.

### NETهای پانکراسی دیگر NETهای

مترشح هورمون رهاکننده هورمون رشد (GHRH) به ندرت در بیماران MEN1 دیده شده است. تخمین زده شده است که ۳۳٪ ~ بیماران با GHRHoma، تومورهای دیگر مرتبط با MEN1 دارند. GHRHoma می‌تواند توسط غلظت‌های بالای هورمون رشد و GHRH تشخیص داده شده باشند. بیش از ۵۰٪ GHRHomaها در ریه، ۳۰٪ در

1- dumping syndrome

2- menin

3- menin

مثل کیاسمای بینایی یا بافت هیپوفیزی طبیعی فشار آورده و منجر به اختلالات بینایی و/یا کاهش هورمون‌های هیپوفیز شوند. در بیماران بدون علامت MEN1 پایش بیوشیمیایی منظم پرولاکتین و فاکتور رشد شبه انسولینی ۱ (IGF-1) در سرم و همچنین MRI هیپوفیز می‌تواند منجر به شناسایی زودهنگام تومورهای هیپوفیزی شود (جدول ۳-۴۰۸). در بیماران با نتایج غیرطبیعی، آزمایشات هیپوتالاسمی - هیپوفیزی می‌تواند ماهیت ضایعه‌ی هیپوفیزی و تأثیر آن روی ترشح دیگر هورمون‌های هیپوفیز را معلوم کند.

پانکراس، و ۱۰٪ در روده کوچک رخ می‌دهند. سوماتواستاتینوماها سوماتواستاتین ترشح می‌کنند، یک پپتید که ترشح طیفی از هورمون‌ها را مهار می‌کند و منجر به هیپرگلیسمی، سنگ صفراوی، ترشح پایین اسید، استئاتوره، اسهال، درد شکمی، کم خونی، و کاهش وزن می‌شود. هرچند ۷٪ NET‌های پانکراسی سوماتواستاتین ترشح می‌کنند، تظاهر بالینی سندرم سوماتواستاتینوما در بیماران MEN1 نامعمول است.

### تومورهای هیپوفیز (همچنین فصل ۴۰۳ را

**بینید)** تومورهای هیپوفیز در ۱۵-۵۰٪ بیماران MEN1 دیده می‌شوند (جدول ۱-۴۰۸). اینها می‌توانند بسیار زود و طی ۵ سال اول زندگی یا بسیار دیر و در دهه نهم زندگی رخ دهند. آدنوم‌های هیپوفیزی MEN1 در زنان شایع‌تر از مردان هستند و اکثراً ماکروآدنوم (یعنی با قطر  $< 1\text{cm}$ ) هستند. به علاوه حدود یک‌سوم این تومورهای هیپوفیزی ویژگی‌های تهاجمی مثل ارتشاح سلول‌های توموری به بافت هیپوفیزی طبیعی اطراف تومور را دارند. با این وجود هیچ ویژگی بافت‌شناختی بین تومورهای هیپوفیزی MEN1 و غیر MEN1 افتراق نمی‌دهد. تقریباً ۶۰٪ تومورهای هیپوفیزی همراه MEN1 پرولاکتین،  $< 25\%$  هورمون رشد، ۵٪ هورمون آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH) ترشح کرده و بقیه به نظر غیرعملکردی می‌آیند، که برخی، زیرواحدهای گلیکوپروتئین ترشح می‌کنند (جدول ۱-۴۰۸). با این وجود تومورهای هیپوفیزی ناشی از MEN1 ممکن است واکنش ایمنی به هورمون‌های متعددی داشته باشند. به خصوص، شیوع تومورهای سوماتولاکتوتروپ بیش‌تر است. پرولاکتینوماها اولین تظاهر MEN1 در ۱۵٪ ~ بیماران هستند، در حالی که تومورهای سوماتولاکتوتروپ بیش‌تر در بیماران مسن‌تر از ۴ سال رخ می‌دهند. کمتر از ۳٪ بیماران با تومورهای هیپوفیز قدامی مبتلا به MEN1 هستند. تظاهرات بالینی مشابه افراد مبتلا به تومور هیپوفیز تک‌گیر بدون ابتلا به MEN1 هستند و به هورمون مترشحه و اندازه تومور بستگی دارند. بنابراین بیماران ممکن است علائم هایپرپرولاکتینمی (مثل آمنوره، نازایی، و گالاکتوره در زنان یا اختلال نعوظ و نازایی در مردان) یا ویژگی‌های آکرومگالی یا بیماری کوشینگ داشته باشند. به علاوه، تومورهای هیپوفیزی بزرگ‌شونده ممکن است روی ساختارهای مجاور

### درمان تومورهای هیپوفیزی

درمان تومورهای هیپوفیزی در بیماران MEN1 مشابه درمان بیماران بدون MEN1 است و شامل درمان طبی مناسب (مثل بروموکریپتین و کابرگولین برای پرولاکتینوما؛ یا اکرتوتاید یا لانتروتاید برای تومورهای سوماتوتروپ) یا آدنکتومی خلال اسفنوئیدی انتخابی، در صورت امکان، با پرتودرمانی برای بافت توموری باقی‌مانده‌ی غیرقابل برداشتن است. تومورهای هیپوفیزی در بیماران MEN1 ممکن است تهاجمی‌تر باشند و پاسخ کمتری به درمان طبی یا جراحی بدهند.

**تومورهای همراه** بیماران MEN1 ممکن است همچنین به تومورهای کارسینوئید، تومورهای کورتیکال آدرنال، آنژیوفیبروهای صورت، کلاژنوماها، تومورهای تیروئید، و تومورهای لیپوماتوز مبتلا شوند.

### تومورهای کارسینوئید (همچنین فصل ۱۱۳ را

**بینید)** تومورهای کارسینوئید در بیش از ۳٪ بیماران MEN1 دیده می‌شوند (جدول ۱-۴۰۸). تومور کارسینوئید ممکن است در برونش، مجرای گوارش، پانکراس یا تیموس باشد. در هنگام تشخیص اغلب بیماران بدون علامت‌اند و ویژگی‌های بالینی سندرم کارسینوئید را ندارند. مهم‌تر این‌که، هیچ اختلال هورمونی یا بیوشیمیایی (مثل کرومگوانین A پلاسما) به طور پایدار در بیماران با کارسینوئید تیموسی یا برونشی دیده نمی‌شود. پس غربالگری برای این تومورها



لاتروتاید منجر به پسرقت این ECLoma شده است.

### تومورهای آدرنوگور تیکال (همچنین فصل ۴۰۶ را

**بینید)** تومورهای آدرنوگور تیکال بدون علامت در ۲۰-۷۰٪ بیماران MEN1 با توجه به روش‌های رادیولوژیک غربالگری استفاده شده، رخ می‌دهد (جدول ۴۰۸-۱). اغلب این تومورها که شامل آدنوماها، هیپرپلازی، آدنوم‌های متعدد، هیپرپلازی ندولار، کیست‌ها، و کارسینوماهای کورتیکال هستند، غیر عملکردی می‌باشند. در حقیقت >۱۰٪ بیماران با غدد آدرنال بزرگ شده مبتلا به ترشح بیش از حد هورمونی هستند، و هیپرآلدوسترونیزم اولیه و سندرم کوشینگ غیروابسته به ACTH شایع‌ترین موارد هستند. گاهی هیپرآندروژنمی در همراهی با کارسینوم آدرنوگور تیکال رخ می‌دهد. نئوکروموسیتوم در همراهی با MEN1 نادر است. بررسی بیوشیمیایی (مثل رنین و آلدوسترون پلاسما، تست مهار دگزامتازون با دوز کم، کاتکول آمین‌های ادراری، و/یا متانفرین‌ها) باید در افراد با علائم یا نشانه‌های حاکی از تومورهای عملکردی آدرنال یا در تومورهای <۱cm انجام شوند. کارسینوم آدرنوگور تیکال در تقریباً ۱٪ بیماران MEN1 رخ می‌دهد ولی در موارد تومورهای آدرنال بزرگ‌تر از ۱cm به ۱۰٪ می‌رسد.

### درمان تومورهای آدرنوگور تیکال

توافقی بر سر درمان تومورهای آدرنال بدون عملکرد وابسته به MEN1 نشده است چون اکثریت آنها خوش‌خیم هستند. با این حال خطر بدخیمی با اندازه به خصوص برای اقطار <۴cm افزایش می‌یابد. اندیکاسیون‌های جراحی تومورهای آدرنال شامل اندازه قطر بزرگ‌تر از ۴cm؛ ویژگی‌های آتیپیک یا مشکوک رادیولوژیک (مثل افزایش واحد هانسفیلد در CT اسکن بدون ماده حاجب) و اندازه بین ۱ تا ۴؛ یا رشد قابل اندازه‌گیری چشمگیر طی ۶ ماه هستند. درمان تومورهای عملکردی آدرنال (مثلاً مترشح هورمون)، مثل تومورهای افراد غیرمبتلا به MEN1 است.

**مننژیوما** تومورهای دستگاه عصبی مرکزی (CNS)

وابسته به تصویربرداری رادیولوژیک است. بهترین روش برای غربالگری هنوز معین نشده است. CT و MRI برای شناسایی تومورهای تیموس و برونشی حساس هستند (جدول ۴۰۸-۳)، هرچند CT اسکن مکرر خطر مواجهه مکرر با پرتوهای یونیزان را بالا می‌برد. سنتی‌گرافی با اکتروتاید می‌تواند تعدادی از کارسینوئیدهای تیموسی و برونشیل را نشان دهد، هر چند شواهد کافی برای توصیه معمول به آن وجود ندارد. کارسینوئیدهای معدی، که از بین آنها کارسینوئیدهای سلول شبه انتروکرومافینی معدی نوع II (ECLoma) در ارتباط با MEN1 و سندرم زولینگر-الیسون هستند، ممکن است به شکل تصادفی هنگام اندوسکوپی معده برای علایم سوءهاضمه در بیماران MEN1 یافت شوند. این تومورها که ممکن است در بیش از ۱۰٪ بیماران MEN1 یافت شوند معمولاً متعدد و کوچک‌تر از ۱/۵cm هستند. کارسینوئیدهای برونشی در بیماران MEN1 به شکل غالب در زنان (نسبت مرد به زن ۱ به ۴) یافت می‌شوند. در مقابل، کارسینوئیدهای تیموسی در بیماران اروپایی MEN1 به طور غالب در مردان (نسبت مرد به زن ۲۰ به ۱) یافت می‌شوند؛ افراد سیگاری ریسک بالاتری دارند. کارسینوئیدهای تیموسی در بیماران ژاپنی MEN1 تفاوت جنسی کمتری دارند (نسبت مرد به زن ۲ به ۱). سیر کارسینوئید تیموسی در MEN1 به نظر مهاجم می‌آید. وجود تومورهای تیموسی در بیماران MEN1 همراه با میانه بقای تقریباً ۹/۵ سال بعد از تشخیص است، در حالی که ۷۰٪ بیماران به طور مستقیم به دلیل تومور می‌میرند.

### درمان تومورهای کارسینوئید

در صورت قابل برداشت بودن، برداشتن جراحی تومورهای کارسینوئید درمان انتخابی است. برای تومورهای غیرقابل برداشت و متاستاز، درمان پرتودرمانی یا شیمی‌درمانی (مثل سیس‌پلاتین، اتوپوزاید) قابل استفاده‌اند. به علاوه آنالوگ‌های سوماتواستاتین مثل اکتروتاید یا لاتروتاید منجر به بهبود علایم و پسرقت تومور در بعضی موارد شده‌اند. درباره‌ی ظرفیت بدخیمی ECLoma‌های نوع II معدی اطلاعات کمی داریم اما درمان با آنالوگ‌های سوماتواستاتین مثل اکتروتاید یا

نقطه‌ای یا به طور شایع‌تر حذف باشد، و از دست رفتن هتروزیگوت بودن (LOH) در DNA تومور، در معرض تومور قرار می‌دهد. جهش‌های رده سلول‌های زایا در ژن MEN در کل منطقه کدشونده ۱۸۳۰ جفت‌بازی و محل‌های پیرایش<sup>۲</sup> پخش شده است و هیچ رابطه واضحی بین محل جهش MEN1 و تظاهرات بالینی بیماری وجود ندارد، در حالی که در MEN2 این‌گونه نیست (جدول ۱-۴۰۸). بیش از ۱۰٪ جهش‌های سلول‌های زایا به صورت جدید رخ می‌دهند و می‌توانند به نسل‌های بعد منتقل شوند. بعضی خانواده‌ها با جهش‌های MEN1 تنها تومورهای پاراتیروئید را به عنوان اندوکرینوپاتی دارند و به این وضعیت، هیپرپاراتیروئیدیسم منفرد خانوادگی (FIHP)<sup>۴</sup> می‌گویند. با این حال بین ۵ تا ۲۵٪ بیماران MEN1 جهش‌های رده سلول زایا یا حذف‌ها در ژن MEN1 را ندارند. این بیماران با تومورهای وابسته به MEN1 بدون جهش‌های MEN1 ممکن است فنوکپی یا بیانگر جهش‌های ژن‌های دیگر باشند. ژن‌های دیگر در ارتباط با ویژگی‌های شبه MEN1 شامل: CDC73، که پارافیرومین را کد می‌کند، که جهش در آن منجر به سندرم هیپرپاراتیروئیدیسم - تومور فکی می‌شود؛ ژن گیرنده‌ی حس‌کننده کلسیم (CaSR)<sup>۵</sup> که جهش در آن منجر به هیپرکلسمی هیپوکلسیوریک خوش‌خیم فامیلی (FBHH) می‌شود؛ و ژن پروتئین متعامل با گیرنده هیدروکربن آریل (AIP)، یک سرکوبگر تومور که در کروموزوم ۱۱q۱۳ واقع شده و جهش‌های آن همراه با آدنوم‌های هیپوفیزی منفرد خانوادگی است (FIPA)، هستند. آزمایشات ژنتیک برای تعیین وضعیت جهشی MEN1 در اعضای خانواده‌ی علامت‌دار در یک خاندان مبتلا MEN1، و همچنین تمام موارد شاخص (مثل بیماران) با دو یا چند تومور غدد درون‌ریز، توصیه می‌شود. در صورتی که یک جهش MEN1 در یک مورد شاخص با دو یا بیش‌تر تومور غدد درون‌ریز شناسایی نشود، آزمایشات بالینی و ژنتیکی برای بیماری‌های دیگر مثل سندرم هیپرپاراتیروئیدی - تومور فکی، FBHH، FIPA، MEN2 یا MEN4 باید در نظر گرفته شوند، چون این بیماران ممکن است فنوکپی‌های MEN1 باشند.

شامل اپاندیموما، شوانوما، و مننژیوماها در بیماران MEN1 گزارش شده‌اند (جدول ۱-۴۰۸). مننژیوماها در >۱۰٪ بیماران با تظاهرات بالینی دیگر MEN1 (مثل هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه) برای <۱۵ سال رخ می‌دهد. اکثریت مننژیوماها همراه علایم نیستند و ۶۰٪ آنها بزرگ نمی‌شوند. درمان مننژیوم‌های همراه MEN1 مثل بیماران غیرمبتلا به MEN1 است.

**لیپوما** لیپوماهای زیرپوستی در <۳۲٪ بیماران MEN1 رخ می‌دهد (جدول ۱-۴۰۸) و اغلب متعدد هستند. به علاوه لیپوماهای احشایی، جنبی<sup>۱</sup>، یا خلف صفاقی ممکن است در بیماران MEN1 رخ دهند. درمان محافظه‌کارانه است. با این حال در صورت برداشتن به دلایل زیبایی عود شایع نیست.

**آنژیوفیبروم‌های صورت و کلاژنوماها** رخداد آنژیوفیبروم‌های صورتی متعدد در بیماران MEN1 می‌تواند از <۲۰ تا <۹۰٪ و رخداد کلاژنوماها می‌تواند از <۷۰٪ متغیر باشد (جدول ۱-۴۰۸). این یافته‌های پوستی می‌تواند تشخیص قبل از شروع علایم را در افراد خانواده‌ی بیماران MEN1 میسر کند. معمولاً این ضایعات پوستی درمان نمی‌خواهند.

**تومورهای تیروئید** تومورهای تیروئید شامل آدنوم‌ها، گواترهای کولوئید، و کارسینوم‌ها در <۲۵٪ بیماران MEN1 گزارش شده‌اند. با این حال شیوع اختلالات تیروئید در جمعیت عمومی بالا است و گفته شده که همراهی اختلالات تیروئید در بیماران MEN1 ممکن است تصادفی باشد. درمان تومورهای تیروئیدی بیماران مبتلا به MEN1 و فاقد MEN1 یکسان است.

### ژنتیک و غربالگری

کروموزوم ۱۱q۱۳ قرار دارد و حاوی ۱۰ اگزون است که یک پروتئین ۶۱۰ آمینواسیدی، منین، را کد می‌کند که رونویسی، پایداری ژنوم، تقسیم سلولی و تکثیر را برعهده دارد. پاتوفیزیولوژی MEN1 از فرضیه دو ضربه‌ای knudson با نقش سرکوب توموری منین پیروی می‌کند. به ارث رسیدن یک جهش در رده سلول‌های زایا فرد را در صورت رخداد یک جهش سوماتیک، که می‌تواند یک جهش



- 1- pleural
- 2- Loss of heterozygosity
- 3- Splice sites
- 4- familial isolated hyperparathyroidism
- 5- Calcium sensing receptor

اکرومگالی، بیماری کوشینگ و کاهش میدان دید و وجود لیپوم‌های زیر جلدی، آنژیوفیروم، و کلاژنوماها را نشان می‌دهند. غربالگری بیوشیمیایی باید شامل اندازه‌گیری کلسیم سرم، PTH، هورمون‌های گوارشی (مثل گاسترین، انسولین با گلوکز ناشتا، گلوکاگون، PP، VIP)، کروموگرانین A، پرولاکتین و IGF-1 در تمام افراد باشد. اندازه‌گیری‌های عملکرد غدد درون‌ریز اختصاصی‌تر باید در افراد با علائم و نشانه‌های یک سندرم بالینی خاص انجام شوند. غربالگری بیوشیمیایی برای بررسی ایجاد تومورهای همراه MEN1 در افراد خانواده بدون علامت MEN1 در کاهش ناتوانی‌ها و مرگ‌ومیر ناشی از تومورهای MEN1 از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است.

### شناسایی متعدد غدد درون‌ریز نوع ۲ و ۳ تظاهرات بالینی

Sipple هم‌نام دارد، توسط همراهی کارسینوم مدولاری تیروئید (MTC)، فتوکروموسیتوم، و تومورهای پاراتیروئید مشخص می‌شود. ۳ نوع بالینی MEN2 شناخته شده‌اند: MEN2A، MEN2B، و فقط MTC. MEN2A که اغلب به عنوان MEN2 شناخته می‌شود شایع‌ترین نوع است. در MEN2A، MTC در ۵۰٪ بیماران با فتوکروموسیتوم همراهی دارد (ممکن است دوطرفه باشد) و در ۲۰٪ با تومورهای پاراتیروئید. MEN2A به ندرت می‌تواند در همراهی با بیماری هیرشپرونک، که توسط نبود سلول‌های گانگلیون اتونوم در انتهای رودی انتهایی<sup>۱</sup> شناخته می‌شود و منجر به اتساع کولون، یبوست شدید و انسداد می‌شود، باشد. همچنین MEN2A می‌تواند در همراهی با آمیلوئیدوز lichen پوستی که یک ضایعه لیکنوئید خارش‌دار است که معمولاً در قسمت فوقانی پشت قرار دارد، باشد. MEN2B که هم نام دارد، ۵٪ تمام موارد MEN2 را شامل می‌شود و توسط رخداد MTC و فتوکروموسیتوم در همراهی با ظاهر مارفانوئید؛ نوروماهای مخاطی لب‌ها، زبان و پلک‌ها؛ فیبرهای میلیه قرنی؛ و اختلال عملکرد گانگلیون اتونوم روده‌ای، که منجر به دیورتیکولوم‌های متعدد و مگاکولون می‌شود، مشخص می‌شود. تومورهای پاراتیروئید معمولاً در MEN2B رخ

دستورالعمل‌های کنونی توصیه می‌کنند که آنالیز جهشی MEN1 باید در افراد زیر انجام شود، ۱) یک مورد شاخص با دو یا بیش‌تر تومور غدد درون‌ریز همراه MEN1 (مثل تومورهای پاراتیروئید، پانکراسی، یا هیپوفیزی)؛ ۲) خویشاوندان درجه اول بدون علامت یک ناقل شناخته شده‌ی جهش MEN1 (۳) خویشاوندان درجه اول یک ناقل جهش MEN1 با علائم، نشانه‌ها، یا شواهد بیوشیمیایی و رادیولوژیک برای یک یا بیش‌تر از تومورهای همراه MEN1. به علاوه آنالیز MEN1 از نظر جهش باید در بیماران با MEN1 آتیپیک یا مشکوک انجام شود. این شامل افراد با آدنوم‌های پاراتیروئید قبل از ۳۰ سال یا بیماری پاراتیروئیدی درگیرکننده چند غده پاراتیروئید؛ افراد با گاسترینوما یا NETهای متعدد پانکراسی در هر سنی یا افرادی که دو یا بیش‌تر تومورهای همراه MEN1 دارند که مشمول سه گانه کلاسیک تومورهای پاراتیروئید، جزایر پانکراسی و هیپوفیز قدامی نیستند (مثل تومورهای پاراتیروئید به علاوه آدرنال) می‌باشد. اعضای خانواده شامل افراد بدون علامت که به عنوان دارنده‌ی جهش MEN1 شناخته شده‌اند نیازمند غربالگری بیوشیمیایی و رادیولوژیک هستند (جدول ۳-۴۰۸). در مقابل وابستگی که جهش MEN1 ندارند خطر ابتلا به تومورهای غدد درون‌ریز همراه MEN1 را به اندازه جمعیت عمومی دارند؛ پس این افراد نیاز به غربالگری مکرر ندارند.

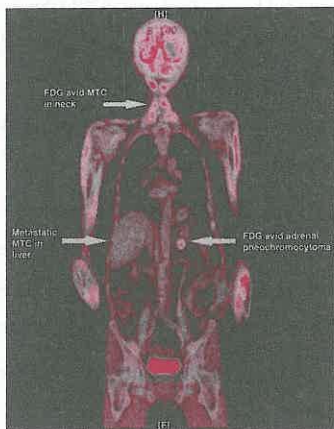
آنالیز از نظر جهشی در افراد بدون علامت باید در سریع‌ترین زمان ممکن و در صورت امکان در دهه اول زندگی انجام شود چون تومورها در بعضی بچه‌ها تا سن ۵ سالگی ایجاد شده‌اند. بررسی بیوشیمیایی و رادیولوژیک مناسب (جدول ۳-۴۰۸) با هدف بررسی رشد تومورها باید بعد از آن در افراد مبتلا انجام شود. افراد ناقل جهش ژنی باید حداقل یک بار در سال تحت غربالگری بیوشیمیایی قرار گیرند و همچنین تصویربرداری پایه‌ی هیپوفیز و شکم (مثل MRI یا CT) داشته باشند که باید در دوره‌های ۱ تا ۳ ساله تکرار شود (جدول ۳-۴۰۸). غربالگری باید بعد از ۵ سالگی شروع و تا پایان عمر ادامه داشته باشد چون بیماری ممکن است دیر هنگام در دهه هشتم رخ دهد. شرح‌حال و معاینه بالینی در غربالگری علائم و نشانه‌های هیپرکلسمی، سنگ کلیه، بیماری زخم معده، نوروگلیکوپنی، کاهش هورمون‌های هیپوفیز، گالاکتوره و آمنوره در زنان،

1- medullary thyroid carcinoma

2- terminal hindgut

جدول ۴-۲۰۸ توصیه‌ها به آزمایشات و جراحی در MEN2 و MEN3 سن توصیه شده برای آزمایش / مداخله					
جهش RET، محل اگزون (EX) و کدون درگیر					
(سن توصیه شده برای آزمایش / مداخله)					
آنالیز RET از نظر جهشی	اولیسن کلسی‌تونین سرم و سونوی گردن	تیروئیدکنومی پیش‌گیرانه	غریبالگری فتوکروموسیتوم PHPT	غریبالگری	خطر <sup>a</sup>
>۵-۳	>۵-۳	۵	۲۰	۲۰	Ex14(۸۰۴) <sup>b</sup> Ex13(۷۶۷/۷۹۰) <sup>b</sup> Ex15(۸۹۱) <sup>b</sup>
>۵-۳	>۵-۳	>۵ <sup>d</sup>	۲۰	۲۰	Ex10(۶۰۹/۶۱۱/۶۱۸/۶۲۰) <sup>b</sup> Ex11(۶۳۰) <sup>b</sup>
>۵-۳	>۵-۳	>۵	۸	۲۰	Ex11(۶۳۴) <sup>b</sup>
تا >۱	تا >۱-۰/۵	هرچه سریع‌تر تا >۱	۸	۱	Ex16(۹۱۸) <sup>c</sup> Ex15

<sup>a</sup> خطر برای ایجاد متاستاز و رشد تهاجمی MTC. <sup>b</sup> جهش‌های همراه MEN2A (یا فقط MTC). <sup>c</sup> در صورتی که کلسی‌تونین سرم، سونوگرافی گردن طبیعی باشند و تمایل و سابقه‌ی خانوادگی کمتر تهاجمی وجود داشته باشد. جراحی در ۵ سال یا دیرتر مدنظر قرار گیرد. <sup>d</sup> در صورتی که کلسی‌تونین سرم، سونوگرافی گردن طبیعی باشند و سابقه و تمایل خانوادگی کمتر تهاجمی وجود داشته باشد. جراحی قبل از ۵ سال یا دیرتر مدنظر قرار گیرد. <sup>e</sup> جهش‌های همراه MEN2B (MEN3). <sup>f</sup> نیازی نیست چون pHPT یک ویژگی MEN2B (MEN3) نیست.



**شکل ۲-۴۰۸ اسکن توموگرافی گسیل پوزیترون با فلورودنوکسی گلوکز (FDG) در یک بیمار با نئوپلازی متعدد غدد درون ریز نوع ۲A که نشان‌دهنده کسر مدولاری تیروئید (MTC) با متاستاز کبدی و اسکلتی (دست چپ) و یک فتوکروموسیتوم در آدرنال چپ است. به وجود ترکیب FDG دفع شده در مثانه توجه کنید.**

نمی‌دهند، نوع فقط MTC (FMTC) نوعی است که MTC تنها تظاهر سندرم است! با این حال افتراق بین FMTC و MEN2A مشکل است و فقط زمان درنظر گرفته می‌شود که حداقل چهار عضو خانواده بیش از ۵۰ سال مبتلا به MTC باشند اما به فتوکروموسیتوم یا هیپرپاراتیروئیدسم اولیه مبتلا نباشند. تمام انواع MEN2 به دلیل جهش در پروتئینکژن RET<sup>۱</sup> هستند که TKR را کد می‌کند. به علاوه یک همبستگی بین محل جهش RET و نوع MEN2 وجود دارد. ۹۵٪ ~ بیماران MEN2A جهش‌هایی در منطقه‌ی خارج سلولی غنی از سیستئین، که ۸۵٪ آن جهش‌های کدون ۶۳۴ است، دارند؛ بیماران FMTC نیز جهش‌هایی برای منطقه‌ی خارج سلولی غنی از سیستئین دارند، که اکثر آن در کدون ۶۱۸ رخ می‌دهد. در مقابل ۹۵٪ ~ بیماران MEN3/MEN2B جهش‌هایی در کدون ۹۱۸ در منطقه‌ی داخل سلولی تیروزین کیناز دارند (جدول ۱-۴۰۸ و جدول ۴-۴۰۸).



است و زمان دو برابر شدن کلسی‌تونین سرم برای تعیین پیش‌آگهی مفید است. MTC می‌تواند مسیر بالینی مهاجم داشته باشد، که متاستازهای زودهنگام و مرگ در تقریباً ۱۰٪ بیماران رخ می‌دهد. سابقه‌ی خانوادگی MTC یا MEN2B مهاجم می‌تواند استخراج شود.

## درمان کارسینوم مدولاری تیروئید

افراد با جهش‌های RET که تظاهرات بالینی MTC ندارند را در بین سنین > ۱ و ۵ سال می‌توان جراحی پیش‌گیرانه کرد. زمان جراحی وابسته به نوع جهش RET و میزان خطر همراهی آن با ابتلای زودهنگام متاستاز و رشد تهاجمی MTC است (جدول ۴-۴۰۸). این بیماران باید تیروئیدکتومی کامل با بازکردن مرکزی گردن برای برداشتن متاستازهای گره‌های لنفی مخفی شوند، هرچند ارزش بازکردن مرکزی گردن مورد بحث است. تیروئیدکتومی پیش‌گیرانه با جایگزینی تیروکسین مادام‌العمر، نتایج را به طور چشم‌گیری در بیماران MEN2 و MEN3 بهبود بخشیده است، به گونه‌ای که ۹۰٪ ~ بیماران جوان با جهش‌های RET که تیروئیدکتومی پیش‌گیرانه داشته‌اند، هیچ نشانه‌ای از MTC مقاوم یا عودکننده بعد از ۷ سال از جراحی نداشته‌اند. در بیماران با MTC مشهود بالینی، تیروئیدکتومی کامل با برداشتن مرکزی دوطرفه توصیه می‌شود، در صورتی که اندازه تومور < ۱cm است یا شواهدی دال بر متاستاز گرهی در قسمت مرکزی گردن وجود دارد، بازکردن و بررسی جانی گردن در همان سمت باید انجام شود. جراحی تنها درمان شفابخش MTC است. بقای ۱۰ ساله در بیماران با MTC متاستاتیک ۲۰٪ ~ است. برای MTC غیرقابل عمل یا بیماری متاستاتیک، مهارکننده‌های تیروزین کیناز، cabozantinib و vandetanib، زمان بقای بدون بیماری را بهبود بخشیده‌اند. انواع دیگر شیمی‌درمانی تأثیر کمی دارند، اما پرودرمانی می‌تواند به تسکین بیماری کمک کند.

**کارسینوم مدولاری تیروئید** MTC شایع‌ترین ویژگی MEN2A و MEN2B است و تقریباً در تمام بیماران مبتلا رخ می‌دهد. MTC مسئول ۵-۱۰٪ تمام کارسینوم‌های تیروئید است و ۲۰٪ افراد مبتلا به MTC سابقه‌ی خانوادگی بیماری را دارند. استفاده از آنالیز از نظر جهش RET برای شناسایی اعضای خانواده‌ی در معرض خطر انواع ارثی MTC باعث شده تظاهر بیماری از تومورهای علامت‌دار به بیماری قبل از شروع علائم بالینی تغییر کند که می‌توان برای آن تیروئیدکتومی پروفیلاکتیک انجام داد (جدول ۴-۴۰۸) که این باعث بهبود پیش‌آگهی و به طور ایده‌آل منجر به از بین رفتن کامل بیماری می‌شود. با این حال در بیمارانی که سابقه‌ی خانوادگی شناخته شده MEN2A، FMTC یا MEN2B ندارند و در نتیجه آنالیز از نظر جهشی RET نشده‌اند، MTC ممکن است به شکل یک توده‌ی قابل لمس در گردن تظاهر پیدا کند که ممکن است بی‌علامت باشد یا همراه علائم فشار یا دیس‌فازی در < ۱۵٪ بیماران باشد. اسهال در ۳۰٪ بیماران رخ می‌دهد و یا همراه با افزایش غلظت‌های کلسی‌تونین در گردش خون، یا همراه با ترشح سروتونین و پروستاگلاندین‌های وابسته به تومور است. بعضی بیماران ممکن است گرگرفتگی<sup>۱</sup> داشته باشند. به علاوه تولید اکتوپیک ACTH توسط MTC ممکن است سندرم کوشینگ ایجاد کند. تشخیص MTC وابسته به نشان دادن افزایش کلسی‌تونین خون (< ۹۰pg/ml در حالت پایه) است؛ تست‌های تحریکی توسط پنتاگاسترین<sup>۲</sup> IV (۵۰mg/kg/۰) و یا تزریق آهسته کلسیم (۲mg/kg) امروزه به ندرت استفاده می‌شوند که نشان‌دهنده‌ی پیشرفت در سنجش کلسی‌تونین است. سونوگرافی گردن به همراه آسپیراسیون ظریف سوزنی از ندول‌ها می‌تواند تشخیص را تأیید کند. اسکن‌های رادیونوکلئوتید تیروئید ممکن است تومورهای MTC را به عنوان ندول‌های «سرد» نشان دهد. رادیوگرافی ممکن است کلسیفیکاسیون نامنظم متراکم در مناطق درگیر تیروئید و غدد لنفی با متاستاز نشان دهد. توموگرافی گسیل پوزیترون (PET) می‌تواند به شناسایی MTC و متاستاز کمک کند (شکل ۲-۴۰۸). متاستازهای MTC معمولاً در مراحل اولیه به غدد لنفی گردنی و در مراحل انتهایی در غدد لنفی مدیاستن، ریه، کبد، تراشه، آدرنال، مری و استخوان ایجاد می‌شود. افزایش غلظت سرمی کلسی‌تونین اغلب اولین نشانه‌ی عود یا بیماری مقاوم

MTC با کلسیم طبیعی که تحت تیروئیدکتومی قرار می‌گیرند دیده می‌شود. بررسی‌های بیوشیمیایی و درمان هیپرکلسمی در بیماران MEN2A مشابه بیماران MEN1 است.

### ژنتیک و غربالگری

تا امروز تقریباً ۵۰ نوع مختلف جهش RET گزارش شده‌اند که در اگزون‌های ۵، ۸، ۱۰، ۱۱، ۱۳، ۱۴، ۱۵، ۱۶ قرار دارند. جهش‌های رده‌ی زایای RET در <۹۵٪ خانواده‌های MEN2A، FMTC، MEN2B دیده می‌شود که Arg<sup>۳۴۴</sup>Cys بیش‌تر در MEN2A، Arg<sup>۶۱۸</sup>Cys بیش‌تر در FMTC، Thr<sup>۹۱۸</sup>Met بیش‌تر در MEN2B شایع هستند (جدول ۴۰۸-۱ و ۴۰۸-۴). بین ۱۰-۵٪ بیماران با MTC یا تومورهای همراه MEN2A جهش‌های جدید RET در رده سلول‌های زایا دارند و ۵۰٪ ~ بیماران با ME2B جهش‌های جدید RET در سلول‌های زایا دارند. این جهش‌های جدید RET در سلول‌های زایا همیشه در آلل پدری رخ می‌دهند. تقریباً ۵٪ بیماران با فئوکروموسیتوم تک‌گیر جهش RET سلول‌های زایا دارند اما این جهش RET سلول‌های زایا به نظر نمی‌رسد که با هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه تک‌گیر ارتباط داشته باشد. پس، آنالیز RET از نظر جهشی باید در این موارد انجام شود: (۱) تمام بیماران با MTC که سابقه‌ی خانوادگی تومورهای همراه MEN2، FMTC، یا MEN3 دارند به گونه‌ای که تشخیص می‌تواند تأیید شود و آزمایشات ژنتیک به بستگان بدون علامت توصیه شود؛ (۲) تمام بیماران با MTC و فئوکروموسیتوم بدون سابقه‌ی شناخته شده MEN2 و MEN3 چون این بیماران ممکن است جهش‌های جدید RET سلول‌های زایا داشته باشند؛ (۴) تمام بیماران با فئوکروموسیتوم دوطرفه؛ و (۵) بیماران با فئوکروموسیتوم یک‌طرفه به خصوص اگر همراه با افزایش سطوح کلسی‌تونین باشد.

غربالگری برای تومورهای همراه MEN2/3 در بیماران جهش‌های RET در سلول‌های رده زایا باید سالانه انجام شود و شامل اندازه‌گیری کلسی‌تونین سرم، سونوگرافی گردن برای MTC، متانفرین‌های شکسته شده پلاسما و ادرار ۲۴ ساعته برای فئوکروموسیتوم، و کلسیم سرم تصحیح شده از نظر آل‌بومین یا کلسیم یونیزه با PTH برای هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه است. در بیماران با جهش‌های



**فئوکروموسیتوم (هم‌چنین فصل ۴۷ را ببینید)** این تومورهای مترشح نورآدرنالین و آدرنالین در ۵۰٪ بیماران MEN2A و MEN2B رخ می‌دهند و یک علت عمده ناتوانی و مرگ‌ومیر هستند. بیماران ممکن است علائم و نشانه‌های ترشح کاتکول آمینی (مثل سردرد، طپش قلب، تعریق، افزایش فشارخون کنترل نشده) داشته باشند، یا ممکن است بی‌علامت بوده و طی غربالگری بیوشیمیایی در خانواده‌های با سابقه‌ی MEN2A، MEN2B یا MTC یافت شوند. فئوکروموسیتوم در بیماران MEN2A و MEN2B از نظر توزیع با افراد بدون MEN2A و MEN2B تفاوت چشم‌گیری دارد. فئوکروموسیتوم‌های خارج آدرنال که در ۱۰٪ بیماران بدون MEN2A و MEN2B رخ می‌دهد در افراد با ابتلا به 2B یا MEN2A به ندرت رخ می‌دهد. فئوکروموسیتوم‌های بدخیم در افراد مبتلا به 2B و MEN2A کمتر شایع است. بررسی‌های بیوشیمیایی و رادیولوژیک در بیماران فئوکروموسیتوم مبتلا به 2B و MEN2A مشابه افراد بدون ابتلا به آنها است و شامل اندازه‌گیری متانفرین‌های (نورمتانفرین و متانفرین جداگانه) آزاد پلاسما (در حالت خوابیده گرفته شود) و ادراری، CT اسکن یا MRI، اسکن رادیونوکلئید با متا - یو دو - (I<sup>۱۲۳</sup> یا I<sup>۱۳۱</sup>) - بنزیل گوانیدین (MIBG) و PET با استفاده از (F<sup>۱۸</sup>) - فلورودوپامین یا (F<sup>۱۸</sup>) - فلورو - ۲- دئوکسی - D - گلوکز است (شکل ۴۰۸-۲).

### درمان فئوکروموسیتوم

برداشتن جراحی فئوکروموسیتوم به همراه مهار گیرنده‌های آدرنال  $\alpha$  و  $\beta$  قبل و حین عمل، درمان توصیه شده است. جراحی اندوسکوپی حفظ‌کننده آدرنال که ناتوانی بعد از عمل، بستری در بیمارستان و مخارج را کاهش می‌دهد، برخلاف جراحی باز، به روش انتخابی تبدیل شده است.

### تومورهای پاراتیروئید (هم‌چنین فصل ۴۲۴ را ببینید)

تومورهای پاراتیروئید در ۲۵-۱۰٪ بیماران MEN2A رخ می‌دهند. با این حال < ۵۰٪ این بیماران هیپرکلسمی ندارند. وجود پاراتیروئیدهای به طور غیرطبیعی بزرگ، که غیرطبیعی هیپرپلاستیک هستند، اغلب در بیماران

است به تنهایی و بدون شواهد تومورهای فکی رخ دهند، که این ممکن است با دیگر اختلالات هیپرکلسمیک ارثی مثل MEN1 اشتباه شود. با این حال تست‌های ژنتیکی برای شناسایی جهش ایجادکننده به رسیدن به تشخیص درست کمک می‌کند. بررسی‌ها و درمان تومورهای همراه HPT-JT مشابه موارد غیر HPT-JT است، به جز این‌که پاراتیروئیدکتومی زودهنگام به دلیل افزایش کارسینوم پاراتیروئید توصیه می‌شود.

**ژنتیک و غربالگری** ژنی که منجر به HPT-JT می‌شود در کروموزوم ۱۱q۳۱.۲ قرار دارد که یک پروتئین ۵۳۱ آمینواسیدی به نام پارافیرومین را کد می‌کند (جدول ۲-۴۰۸). به پارافیرومین، پروتئین چرخه‌ی تقسیم سلولی ۷۳ (CDC۷۳) هم می‌گویند که دارای نقشی در رونویسی است. تست‌های ژنتیکی در خانواده‌ها به شناسایی ناقلین جهش‌ها که باید از نظر ایجاد تومور به‌صورت دوره‌ای غربالگری شوند، کمک می‌کند (جدول ۵-۴۰۸).

### بیماری Von Hippel - Lindau (فصل ۴۰۷ را هم ببینید)

**تظاهرات بالینی** — بیماری Von (VHL) Hippel-Lindau یک بیماری غالب اتوزومی است که ویژگی آن همانزیوبلاستوم‌های شبکه‌ی و CNS؛ کیست‌های درگیرکننده کلیه‌ها، پانکراس و اپی‌دیدیم؛ کارسینوم سلول کلیوی؛ فتوکروموسیتوم؛ و تومورهای جزایر پانکراسی است. همانزیوبلاستوم‌های شبکه‌ی و CNS تومورهای عروقی خوش‌خیم هستند که ممکن است متعدد باشند؛ آنهایی که در CNS هستند می‌توانند با ایجاد فشار روی ساختارهای مجاور و/یا افزایش فشار داخل جمجمه ایجاد علائم کنند. در CNS، مخچه و طناب نخاعی شایع‌ترین مناطق درگیر هستند. ناهنجاری‌های کلیوی شامل کیست‌ها و کارسینوم‌ها است، و خطر کارسینوم سلول کلیوی (RCC) در طول عمر در VHL ۷۰٪ است. تومورهای غدد درون‌ریز در VHL شامل فتوکروموسیتوم و تومور جزایر پانکراس است. تظاهر بالینی فتوکروموسیتوم در VHL مشابه موارد تک‌گیر است، به جز این‌که شیوع موارد تومورهای دوطرفه یا متعدد بیش‌تر است و ممکن است نواحی خارج آدرنال را در VHL درگیر کنند.

RET همراه MEN2، غربالگری برای MTC باید تا سن ۳ تا ۵ سالگی شروع شود؛ برای فتوکروموسیتوم، تا سن ۲۰ سالگی؛ و برای هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه تا سن ۲۰ سالگی (جدول ۴-۴۰۸).

### تظاهرات متعدد غدد درون‌ریز نوع ۴

**تظاهرات بالینی** بیماران با تومورهای همراه MEN1 مثل آدنوم‌های پاراتیروئید آدنوم‌های هیپوفیز، و NET‌های پانکراسی در همراهی با تومورهای گندها، آدرنال، کلیه و تیروئید ممکن است جهش‌های ژن کدکننده مهارکننده کیناز وابسته به سیکلین (CK1)، Kip1 p27 (CDNKIB) ۱۹۶ اسیدآمینوای را داشته باشند. این خانواده‌ها با تومورهای وابسته به MEN1 و جهش‌های CDNKIB، MEN4 دارند (جدول ۱-۴۰۸). بررسی‌ها و درمان‌های توموری همراه MEN4 مشابه تومورهای MEN1 است.

**ژنتیک و غربالگری** تا به امروز هشت نوع مختلف مرتبط با MEN4 در CDNKIB که در کروموزوم ۱۲p۱۳ قرار دارند، گزارش شده است که همه منجر به از دست رفتن عملکرد هستند. این بیماران MEN4 ممکن است ۳٪ ~ از ۱۰-۵٪ بیماران MEN1 را که جهش‌های ژن MEN1 را ندارند تشکیل دهند. جهش‌های CDNKIB در رده سلول‌های زایا ممکن است به ندرت در بیماران با انواع تک‌گیر (غیرفامیلی) هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه یافت شوند.

### سندرم هیپرپاراتیروئیدی - تومور فکی (فصل ۴۲۴ را هم ببینید)

**تظاهرات بالینی** سندرم هیپرپاراتیروئیدی - تومور فکی (HPT-JT) یک اختلال غالب اتوزومی است که ویژگی آن ایجاد تومورهای پاراتیروئید (۱۵٪ کارسینوم‌ها) و تومورهای فیبروزی استخوانی فک است. به علاوه بعضی بیماران ممکن است تومور awilms، کیست‌های کلیوی، هماتوم‌های کلیوی، آدنوم‌های کورتیکال کلیوی، کارسینوم‌های سلول پایپلاری کلیوی، آدنوکارسینوم‌های پانکراسی، تومورهای رحمی، تومورهای سلول‌های زایا مختلط بیضه با جزء اصلی سمنوم، و آدنوم‌های سلول Hürthle تیروئید داشته باشند. تومورهای پاراتیروئید ممکن

عمل می‌کند. یک همبستگی بین نوع جهش و فنوتیپ بالینی به نظر وجود دارد؛ حذف‌های بزرگ و جهش‌های کوتاه‌کننده پروتئین‌ها در ارتباط با بروز کم فئوکروموسیتوم هستند، در حالی که برخی جهش‌های بدمعنی<sup>۱</sup> در بیماران VHL در ارتباط با فئوکروموسیتوم هستند (VHL نوع ۲C). بقیه جهش‌های بدمعنی ممکن است با همانژیوبلاستوم‌ها و RCC همراه باشند اما نه فئوکروموسیتوم (VHL نوع ۱)، در حالی که جهش‌های بدمعنی معینی با همانژیوبلاستوم، RCC، و فئوکروموسیتوم همراهی دارند (VHL نوع ۲B). VHL نوع ۲A که به معنی رخداد همانژیوبلاستوم و فئوکروموسیتوم بدون RCC است در ارتباط با جهش‌های نادر بدمعنی است. پایه این روابط پیچیده ژنوتیپ - فنوتیپ هنوز نیاز به روشن شدن دارد. یک کار اصلی pVHL که نام دارد، تنظیم کاهش بیان mRNAهای القا شده توسط هیپوکسی و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) است. پس pVHL به همراه دیگر پروتئین‌ها، بیان فاکتورهای القا شده توسط هیپوکسی (HIF-۱ و HIF-۲) را تنظیم می‌کنند به گونه‌ای که از دست رفتن عملکرد pVHL منجر به پایداری مجموعه پروتئینی HIF و در نتیجه بیان بیش از حد VEGF و ایجاد عروق جدید تومور می‌شود. غربالگری برای تومورهای فئوکروموسیتوم و جزایر پانکراسی به ترتیب برای MEN2 و MEN1 قبلاً توضیح داده شده است (جداول ۳-۴۰۸ و ۴-۴۰۸).

### نوروفیبروماتوز

**تظاهرات بالینی** نوروفیبروماتوز نوع ۱ (NF1) که به آن بیماری von Recklinghausen هم می‌گویند که بیماری غالب اتوزومی است که ویژگی آن شامل تظاهرات زیر است: نورولوزیک (مثل نوروفیبروم‌های محیطی و نخاعی)؛ چشمی (مثل گلیوم‌های اپتیک و هامارتوم‌های عنبیه مثل ندول‌های Lisch)؛ پوستی (ماکول‌های 'Cafe au lait)؛ اسکلری (اسکلئوز، ماکروسفالی، قامت کوتاه و آرتروز کاذب)؛ و غدد درون ریز (فئوکروموسیتوم، تومورهای کارسینوئید، و بلوغ زودرس). نوروفیبروماتوز نوع ۲ (NF2) هم یک بیماری غالب اتوزومی است اما ویژگی آن شوانوم‌های دوطرفه و ستیولار (نوروماهای شنوایی) است که منجر به کری، وزوز گوش، یا vertigo می‌شود. برخی

جدول ۵-۴۰۸ دستورالعمل‌های غربالگری HPT-JT		
تومور <sup>a</sup>	آزمایش	تکرار <sup>b</sup>
پاراتیروئید	Ca,PTH سرم	۶-۱۲ ماه
فیبروم	رادیوگرافی	۵ سال
استخوانی‌شونده	پانورامای فکی با مخاطا گردن <sup>c</sup>	
فکی		
کلیوی	MRI	۵ سال
رحمی	غیرطبیعی d,c سونوگرافی (خلال وازن یا شکم) و تصویربرداری اضافی D&C ± در صورت نیاز <sup>e</sup>	سالانه

<sup>a</sup> غربالگری برای شایع‌ترین تومورهای HPT-JT در نظر گرفته شده. بررسی دیگر تومورهای گزارش شده ممکن است نیاز باشد (مثل تومورهای پانکراس، تیروئید، بیضه) <sup>b</sup>. زمان تکرار تست‌ها بعد از این که تست‌های پایه انجام شد. <sup>c</sup> رادیوگرافی و تصویربرداری‌های دیگر با استفاده از پرتوهای یونیزان به طور ایده‌آل باید برای جلوگیری از جهش‌های احتمالی استفاده شوند. <sup>d</sup> در صورت نبود MRI سونوگرافی توصیه می‌شود. <sup>e</sup> این تصویربرداری انتخابی لگن باید بعد از گرفتن شرح حال دقیق و قاعدگی در نظر گرفته شود.

اختصارات D&C: اتساع و کورتاژ

شایع‌ترین ضایعه پانکراسی در VHL آدنوم‌های کیستی متعدد هستند که به ندرت بیماری بالینی ایجاد می‌کنند. با این حال تومورهای غیرترشعی جزایر پانکراسی در >۱۰٪ بیماران VHL رخ می‌دهند، که معمولاً بدون علامت هستند. تومورهای پانکراسی در این بیماران اغلب طی غربالگری‌های معمول در تصویربرداری شکم یافت می‌شوند. فئوکروموسیتوم‌ها باید مانند آنچه در قبل در MEN2 گفته شد بررسی و درمان شوند. تومورهای جزایر پانکراسی به طور شایعی بدخیم می‌شوند و جراحی زودهنگام توصیه می‌شود.

### ژنتیک و غربالگری

ژن VHL که در کروموزوم ۳p۲۶-p۲۵ قرار دارد به طور گسترده در بافت‌های انسانی بیان می‌شود و یک پروتئین ۲۱۳ آمینواسیدی (pVHL) را کد می‌کند (جدول ۲-۴۰۸). طیف گسترده‌ای از جهش‌های رده‌ی سلول‌های زایا در VHL شناسایی شده‌اند. VHL به عنوان یک ژن سرکوبگر تومور





## مجموعه Carney

## تظاهرات بالینی

مجموعه Carney (CNC) یک بیمار غالب اتوزومی است که ویژگی آن پیگمنتاسیون پوستی نقطه‌ای (اغلب در صورت، لایب، و ملتحمه)، میگزوما (اغلب در پلک‌ها و قلب و همچنین در زبان، کام، پستان و پوست)، شوانوم‌های ملانوتیک psammomatous (اغلب در زنجیره سمپاتیک و دستگاه گوارش فوقانی)، و تومورهای غدد درون‌ریزی که آدرنال‌ها، سلول‌های سرتولی، سوماتوتروپ‌ها، تیروئید و تخمدان را درگیر می‌کنند، است. سندرم کوشینگ که نتیجه بیماری ندولار پیگمانته اولیه آدرنال (PPNAD) است، شایع‌ترین تظاهر غدد درون‌ریز CNC است و ممکن است در یک‌سوم بیماران رخ دهد. بیماران با CNC و سندرم کوشینگ معمولاً ظاهر غیرمعمول لاغر دارند (برخلاف این‌که چاقی تنه‌ای داشته باشند). به علاوه، ممکن است قامت کوتاه و از دست دادن پوست و عضله، و پوکی استخوان داشته باشند. این بیماران اغلب سطوح کورتیزول آزاد ادرار طبیعی یا اندکی افزایش‌یافته دارند. تولید کورتیزول ممکن است در زمان‌های مختلف بالا و پایین رود و همراه با روزها یا هفته‌ها از افزایش کورتیزول باشد؛ این الگو «سندرم کوشینگ پریودیک» نام دارد. بیماران با سندرم کوشینگ معمولاً مبتلا به از دست رفتن ریتم شبانه‌روزی تولید کورتیزول هستند. آکرومگالی، در نتیجه یک تومور سوماتوتروپ، ۱۰٪ بیماران CNC را مبتلا می‌کند. این‌ها ممکن است تومورهای سلول سرتولی کلسیفیه‌شونده با سلول‌های بزرگ، بقایای فرعی آدرنوکورتیکال، یا تومورهای سلول لیدیک باشند. تومورهای سلول سرتولی گاهی ممکن است ترشح‌کننده استروژن باشند و منجر به بلوغ زودرس یا ژنیکوماستی شوند. بعضی بیماران با CNC مبتلا به تومورهای فولیکولار تیروئید، کیست‌های تخمدانی یا آدنوم‌های مجرای پستانی شده‌اند.

## ژنتیک و غربالگری

CNC نوع ۱

(CNC1) به دلیل جهش‌های زیرواحد تنظیمی  $R1\alpha$  (R1 $\alpha$ ) پروتئین کیناز A (PKA)، یک سرکوبگر تومور، است که ژن آن در کروموزوم ۱۷q.۲۴.۲ قرار دارد (جدول ۲-۴۰۸). ژنی که باعث CNC نوع ۲ (CNC2) می‌شود در کروموزوم ۲p۱۶ قرار دارد و هنوز شناخته نشده است. با این حال جالب است که بدانیم بعضی تومورها



بیماران با NF2، مننژیوم، شوانوم‌های نخاعی، نوروفیبروم‌های محیطی، و ماکول‌های Café' au lait هم دارند. اختلالات غدد درون‌ریز در NF2 وجود ندارد و فقط در NF1 هستند. فتوکروموسیتوم، تومورهای کارسینوئید، و بلوغ زودرس در تقریباً ۱٪ بیماران NF1 یافت می‌شوند، همچنین کمبود هورمون رشد هم گزارش شده است ویژگی‌های فتوکروموسیتوم در NF1 مشابه موارد غیر NF1 است که ۹۰٪ موارد در مدولاری آدرنال، و ۱۰٪ بقیه در یک محل خارج آدرنال، که اغلب منطقه پارائورت را درگیر کند، است. تومورهای کارسینوئید اولیه اغلب پری‌امپولر هستند و همچنین ممکن است در ایلئوم باشند اما به ندرت در پانکراس، تیروئید یا ریه‌ها هستند. متاستازهای کبدی در همراهی با علایم سندرم کارسینوئید هستند که شامل گرگرفتگی، اسهال، تنگی برونش و بیماری دریچه سه لتی هستند. بلوغ زودرس معمولاً مربوط به توسعه‌ی یک گلیوم اپتیک به هیپوتالاموس است که باعث فعال شدن زودهنگام ترشح هورمون رهاکننده گنادوتروپین می‌شود. کمبود هورمون رشد هم در بعضی بیماران NF1 گزارش شده است که ممکن است گلیوم کیاسمای بینایی داشته باشند یا نه، اما توجه به این نکته مهم است که قامت کوتاه در غیاب کمبود هورمون رشد در بیماران NF1 شایع است. بررسی‌ها و درمان برای تومورها، مشابه موارد گفته شده برای موارد غیر NF1 است.

## ژنتیک و غربالگری

ژن  $NF1$  که در کروموزوم ۱۷q۱۱.۲ قرار دارد و به عنوان یک سرکوبگر تومور عمل می‌کند، از ۶۰ اگزون تشکیل شده که بیش از ۳۵۰kb از DNA ژنومی را تشکیل می‌دهد (جدول ۲-۴۰۸). جهش‌های  $NF1$  انواع مختلفی دارند و در کل اگزون پخش شده‌اند. محصول ژن NF1 پروتئین نوروفیبرومین است، که همولوگی‌هایی با p120.GAP (پروتئین فعال‌کننده GTPase) دارد و از طریق تبدیل فرم متصل فعال GTP به فرم غیرفعال GDP روی p۲۱ras اثر می‌گذارد. جهش‌های NF1 این تنظیم کاهشی مسیرهای پیام‌رسانی p۲۱ras را مختل می‌کنند که منجر به تکثیر سلولی غیرطبیعی می‌شود. غربالگری برای تومورهای کارسینوئید و فتوکروموسیتوم‌ها به ترتیب برای MEN2 و MEN1 قبلاً گفته شد (جدول ۳-۴۰۸ و ۴-۴۰۸).



## سندرم MCCUNE-ALBRIGHT (همچنین فصل ۴۲۶ را ببینید)

**تظاهرات بالینی** سندرم McCune-Albright (MAS) از طریق سه گانه‌ی دس‌پلازی فیبروتیک چند استخوانی، که ممکن است همراه با ریکتز هیپوفسفاتمیک باشد؛ پیگمنتاسیون‌های پوستی 'Cafe' au lait؛ و بلوغ زودرس محیطی مشخص می‌شود. اختلالات غدد درون‌ریز دیگر شامل نیتروتوکسیکوز، که ممکن است همراه یک گواتر مولتی‌ندولر باشد، تومورهای سوماتوتروپ، و سندرم کوشینگ (به دلیل تومورهای آدرنال) است. بررسی‌ها و درمان‌ها برای اختلالات غدد درون‌ریز مشابه موارد بدون MAS است.

**ژنتیک و غربالگری** MAS یک بیماری موزائیسیم است که ناشی از جهش‌های سلول سوماتیک بعد از زیگوتی در زیرواحد  $\alpha$  محرک پروتئین G ( $Gs\alpha$ )، که توسط ژن *GNAS1* کد می‌شود، و در کروموزوم ۲۰q۱۳.۳۲ قرار دارد، است (جدول ۴۰۸-۲). جهش‌های  $Gs\alpha$  که شامل  $Arg201His$  یا  $Glu227His$  هستند، فعال‌کننده هستند و فقط در سلول‌های بافت‌های غیرطبیعی یافت می‌شوند. غربالگری برای فعالیت بیش از حد غدد درون‌ریز مربوطه و ایجاد هیپوفسفاتمی، که ممکن است همراه سطوح بالای فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۳ (FGF۲۳) در سرم باشد، در بیماران MAS در حال انجام است.

LOH ۱۶p۲ را ندارند بلکه ناپایداری ژنتیکی دارند که حاکی از این است که ژن CNC ممکن است یک سرکوبگر تومور نباشد. غربالگری و درمان این تومورها مشابه مواردی است که قبلاً برای MEN1 و MEN2 گفته شد (جدول ۳-۴۰۸ و ۴-۴۰۸).

## سندرم Cowden

**تظاهرات بالینی** ضایعات هامارتومی متعدد به خصوص در پوست، غشاهای مخاطی (مثل بوکال، روده‌ای و کولونیک)، پستان و تیروئید ویژگی‌های سندرم Cowden (CWD) هستند، که یک بیماری غالب اتوزومی است. اختلالات تیروئید در ۲۰٪ بیماران سندرم CWD رخ می‌دهند که اینها اغلب شامل گواترهای مولتی‌ندولر یا آدنوم‌های خوش‌خیم هستند، هرچند  $>10\%$  بیماران ممکن است کارسینوم فولیکولار تیروئید داشته باشند. اختلالات پستان در  $<75\%$  بیماران رخ می‌دهند و شامل بیماری فیبروکისტیک یا آدنوکارسینوم هستند. بررسی‌ها و درمان تومورهای CWD مشابه موارد غیر CWD است.

**ژنتیک و غربالگری** سندرم CWD از لحاظ ژنتیکی هتروژن است و شش نوع (CWD1-6) شناخته شده‌اند (جدول ۲-۴۰۸). CWD به دلیل جهش‌های ژن حذف‌شده‌ی همولوگ فسفات و تسین کروموزوم ۱۰ (*PTEN*)، که در کروموزوم ۱۰q۲۳.۳۱ قرار دارد، است. CWD2 به دلیل جهش‌های ژن زیرواحد B سوکسینیت دهیدروناز (*SDHB*)، روی کروموزوم ۱۳p۳۶.۱۳ ایجاد می‌شود؛ و CWD3 به دلیل جهش‌های ژن *SDHD* روی کروموزوم ۱۱q۱۳.۱ ایجاد می‌شود. CWD4 به دلیل هیپرمتیلاسیون ژن Killin (*KLLN*)، که پروموتور آن محل رونویسی یکسانی با *PTEN* در کروموزوم ۱۰q۲۳.۳۱ دارد، ایجاد می‌شود. CWD5 به دلیل جهش‌های ژن فسفاتیدیل اینوزیتول ۳-کیناز کاتالیتیک آلفا (*PIK3CA*) در کروموزوم ۳q۲۶.۳۲ ایجاد می‌شود، و CWD6 به دلیل جهش‌های ژن همولوگ انکوژن و بروسای تیموما مورین V-Akt ۱ (*AKT1*) در کروموزوم ۱۴q۳۲.۳۳ ایجاد می‌شود. غربالگری برای اختلالات تیروئید شامل سونوگرافی گردن و اسپیراسیون سوزنی ظریف با آنالیز سیتولوژی سلولی است.

## سندرم‌های خود

ایمن ۴۰۹  
پلی‌اندوکراین

Peter A. Gottlieb

سندرم‌های کمبود چند غددی نام‌های مختلفی گرفته‌اند، که

نشان‌دهنده‌ی طیف وسیع اختلالاتی است که با این سندرم‌ها همراهی دارد و هتروژنیسته‌ی تظاهرات بالینی آنها. نامی که در این فصل برای این گروه اختلالات به کار رفته سندرم پلی‌اندوکراین خودایمن (APS) است. به طور کلی این اختلالات به دو گروه اصلی تقسیم می‌شوند، APS نوع ۱ (APS-۱) و APS نوع ۲ (APS-۲). بعضی افراد APS-۲ را به زیرگروه APS نوع ۳ (APS-۳) و APS نوع ۴ (APS-۴) با توجه به نوع خودایمنی درگیر تقسیم کرده‌اند. این تقسیم‌بندی اضافی شناخت ما از پاتوژنز بیماری را زیادتیر نمی‌کند و به پیش‌گیری از عوارض در بیماران مختلف کمک نمی‌کند. نکته مهم این‌که بیماری‌های غیرغدد درون‌ریز زیادی همراه این سندرم‌ها وجود دارند، که حاکی از این است که هرچند بیماری خودایمنی زمینه‌ای، به طور غالب اهداف غدد درون‌ریز را درگیر می‌کند اما دیگر بافت‌ها از هدف آن حذف نمی‌شوند. بیماری‌های همراه در APS-۱ و APS-۲ در **جدول ۴۰۹-۱** خلاصه شده‌اند. شناخت این سندرم‌ها و تظاهرات آنها می‌تواند به تشخیص و درمان زودهنگام بیماری‌های دیگر در بیماران و اعضای خانواده‌ی آنها منجر شود.

### APS-۱

APS-۱ (OMIM ۲۴۰۳۰۰) دیستروفی پلی‌اندوکرینیوپاتی - کاندیدیز - اکتودرمی (APECED) هم نام گرفته است. کاندیدیز پوستی - مخاطی، هیپوپاراتیروئیدی، و بیماری آدیسون سه جزء اصلی این بیماری را تشکیل می‌دهند. با این حال همان‌طور که در جدول ۴۰۹-۱ خلاصه شده، ارگان‌های دیگری هم با گذشت زمان ممکن است درگیر شوند. APS-۱ نادر است و کمتر از ۵۰۰ مورد در مقالات به آن اشاره شده. آن یک بیماری مغلوب اتوزومی است که بر اثر جهش در ژن *AIRE* (ژن تنظیمی خودایمنی) در کروموزوم ۲۱ رخ می‌دهد. این ژن بیش از همه در سلول‌های اپی‌تلیال مدولاری تیموس (mTECs) بیان می‌شود، جایی که به نظر می‌رسد بیان آنتی‌ژن‌های خودی ویژه بافت را کنترل می‌کند (مثل انسولین). حذف این تنظیم‌گر منجر به کاهش بیان آنتی‌ژن‌های خودی ویژه بافت شده و فرضیه‌ای می‌گوید که این به سلول‌های T خوداکنش‌گر اجازه فرار از حذف کلونال را می‌دهد، که به طور طبیعی حین بلوغ سلول‌های T در تیموس رخ می‌دهد. ژن *AIRE* همچنین در سلول‌های اپی‌تلیال در ارگان‌های لنفوئید محیطی بیان می‌شود، اما نقش آن در این سلول‌های خارج تیموسی مورد بحث است. تعدادی جهش در این ژن گزارش شده است، و

جدول ۴۰۹-۱ بیماری‌های همراه در سندرم‌های خودایمنی پلی‌اندوکراین		
سندرم خودایمنی پلی‌اندوکراین نوع ۱	سندرم خودایمنی پلی‌اندوکراین نوع ۲	بیماری‌های خودایمنی دیگر
غدد درون‌ریز	غدد درون‌ریز	IPEX (پلی‌اندوکرینیوپاتی وابسته به X یا اختلال ایمنی)
بیماری آدیسون	بیماری آدیسون	تومورهای تیموس
هیپوپاراتیروئیدیسم	دیابت نوع ۱	آنتی‌بادی‌های ضد هیپوگنادیسم
هیپوگنادیسم	بیماری گریوز یا تیروئیدیت خودایمن	گیرنده انسولین سندرم POEMS
بیماری گریوز یا تیروئیدیت خودایمن	هیپوگنادیسم	سندرم خودایمن انسولین (سندرم Hirata)
دیابت نوع ۱		کمبود هورمون هیپوفیزی مرکب بالغین (CPHD) به همراه آنتی‌بادی‌های خودی ضد pit1 سندرم kearns-sayre سندرم DIDMOAD
غیر غدد درون‌ریز	غیر غدد درون‌ریز	سرخیه مادرزادی همراه تیروئیدیت و/یا دیابت
کاندیدیز پوستی مخاطی	بیماری سلیاک، درمانیت هریتی	
هپاتیت مزمن فعال	قرم	
کم‌خونی کشنده	کم‌خونی کشنده	
برص	برص	
بی‌طحالی	آلوسی	
دیس‌پلازی	میاستنی گراویس	
اکتودرمی	کمبود IgA	
آلوسی	بیماری یازکینسون	
سندرم‌های سوءجذب	تیرومبوسیتونی	
کمبود IgA	ابدیوپاتییک	

**DIDMOAD**: دیابت بی‌مزه، دیابت شیرین، آتروفی پیش‌رونده دوطرفه اپتیک، وکری عصبی حسی  
**POEMS**: پلی‌نوروپاتی، ارگانومگالی، اندوکرینیوپاتی، پروتئین M، و تغییرات پوستی  
 \* موارد ایتالیک کمتر متداول‌اند.

کاندیدیاز مزمن تقریباً همیشه وجود دارد و به درمان خیلی پاسخ نمی‌دهد. هیپوپاراتیروئیدی در  $< ۸۵\%$  موارد و بیماری آدیسون در تقریباً  $۸۰\%$  رخ می‌دهند. به نظر می‌رسد نارسایی گنادی در زنان بیش از مردان رخ می‌دهد ( $۷۰\%$  در مقابل  $۲۵\%$  به ترتیب)، و همچنین هیپوپلازی مینای دندان شایع است ( $۷۷\%$  بیماران). بیماری‌های غدد درون‌ریز دیگر که کمتر شایع‌اند شامل دیابت نوع ۱ ( $۲۳\%$ ) و بیماری خودایمنی تیروئید ( $۱۸\%$ ) است. تظاهرات غیرغدد درون‌ریز که کمتر شایع‌اند شامل آلپسی ( $۴۰\%$ )، برص ( $۲۶\%$ )، سوءجذب روده‌ای ( $۱۸\%$ )، کم‌خونی کشنده ( $۳۱\%$ )، هپاتیت مزمن فعال ( $۱۷\%$ ) و دیستروپی ناخن‌ها است. یک تظاهر غیرمعمول و ناتوان‌کننده‌ی بیماری ایجاد اسهال / یبوست شدید است که می‌تواند ناشی از تخریب با واسطه آنتی‌بادی‌های خودی سلول‌های انتروکرومافینی یا شبه انتروکرومافینی باشد. میزان بروز بسیاری از این اختلالات در دهه‌های اول و دوم زندگی افزایش دارد، اما اجزای دیگر بیماری در طول زمان هم ایجاد می‌شوند. پس میزان شیوع ممکن است بیش‌تر از مقدار گزارش شده اولیه باشد.

**تشخیص** تشخیص بیماری APS-۱ اغلب بالینی است و وقتی گذاشته می‌شود که دوتا از سه جزء اصلی بیماری در یک فرد باشد. فرزندان بیماران APS-۱، حتی اگر یک جزء وجود داشته باشد، مبتلا درنظر گرفته می‌شوند که به دلیل توارث شناخته شده سندرم است. آنالیز ژنتیکی ژن *AIRE* برای شناسایی جهش‌ها باید انجام شود. توالی‌یابی اولیه ممکن است جهش‌های معمول را پیدا کند، اما جهش‌های نادر پیوسته در حال کشف هستند، و یک آنالیز ژنتیک منفی نباید تشخیص بالینی را رد کند تا هنگامی که توالی‌یابی گسترده‌تر DNA انجام شود. شناسایی آنتی‌بادی‌ها ضد اینترفرون  $\alpha$  می‌تواند تقریباً  $۱۰۰\%$  بیماران APS-۱ را شناسایی کند. آنتی‌بادی‌های خودی مستقل از نوع جهش ژن *AIRE* بالا می‌روند و در بیماری‌های خودایمنی دیگر هم یافت می‌شوند.

تشخیص هر بیماری زمینه‌ای باید طبق تظاهرات بالینی معمول آنها انجام شود (جدول ۳-۴۰۹). کاندیدیز جلدی - مخاطی ممکن است در کل مجرای گوارش ایجاد شود، و آن را می‌توان از مخاط دهان یا نمونه مدفوع شناسایی کرد. بررسی توسط متخصص گوارش برای معاینه مری برای

جدول ۲-۴۰۹	مقایسه APS-۱ و APS-۲
APS-۱	APS-۲
شروع زود، نوزادی	شروع دیرتر
اغلب فرزندان مبتلا و در خطرند	جندنسلی
توزیع جنسی مساوی	زنان $<$ مردان مبتلا می‌شوند
تک‌رنی: ژن <i>AIRE</i> ، کروموزوم ۲۱، مغلوب اتوزوم	جندزنری: <i>MICA</i> ، <i>HLA</i> ، <i>CTLA4</i> ، <i>PTNP22</i>
تمام سندرم وابسته به HLA	وابسته به DR۳/۴ ارتباطات
نیستند، خطر برخی اجزای بیماری	دیگر با کلاس III HLA یافت شده
آنتی‌بادی‌های خودی علیه اینترفرون ۱ و ۱۷-IL و ۲۲-IL	هیچ آنتی‌بادی علیه سینوکین نیست
آنتی‌بادی‌های خودی علیه برخی ارگان‌ها	آنتی‌بادی‌های خودی علیه برخی ارگان‌ها
بی‌طحالی	هیچ نقص ایمنی شناسایی نشده
کاندیدیز مخاطی جلدی	همراهی با دیگر بیماری‌های ایمنونولوژیک غیر غدد درون‌ریز مثل میاستنی گراویس و بوربوری ترومبوسیتوپنیک ایدوبونیک

شیوع آن در برخی گروه‌های قومی شامل یهودیان ایران، ساردین‌ها، فنلاندی‌ها، نروژی‌ها و ایرلندی‌ها بیش‌تر است.

**تظاهرات بالینی** APS-۱ بسیار زود هنگام در زندگی رخ می‌دهد، و اغلب در نوزادی ایجاد می‌شود (جدول ۲-۴۰۹). کاندیدیز مزمن پوستی - مخاطی بدون نشانه‌های بیماری سیستمیک اغلب اولین تظاهر است. این بیماری دهان و ناخن‌ها را بیش‌تر از پوست و مری درگیر می‌کند. کاندیدیز دهانی مزمن می‌تواند منجر به بیماری آتروفیک با مناطقی دال بر لکوپلاکی باشد که که خطر کارسینوم را در آینده بیش‌تر می‌کند. اتیولوژی مربوط به آنتی‌بادی‌های ضد سینوکین (ضد IL-17A، ضد IL-17F و ضد IL-22) ناشی از سلول‌های T کمکی ۱۷ ( $T_H$ ) و تولید کاهش‌یافته‌ی این سینوکین‌ها در سلول‌های مونونوکلر خون محیطی است. بعد هیپوپاراتیروئیدی و بعد ناکارآمدی آدرنال رخ می‌دهند. زمان رخداد یک بیماری تا بیماری بعد ممکن است تا سال‌ها طول بکشد و ترتیب آنها هم ممکن است متغیر باشد.



پنهان شود. مورد هشدار این است که جایگزینی هورمون تیروئید ممکن است بحران آدرنال را در فرد تشخیص داده نشده بدتر کند. پس تمام بیماران هیپوتیروئید و با احتمال APS باید از نظر نارسایی آدرنال غربال شوند تا در صورت نیاز با گلوکوکورتیکوئیدها قبل از شروع هورمون‌های تیروئید درمان شوند. درمان کاندیدایز مخاطی جلدی با کتوکنازول در فردی با نارسایی بدون علائم بالینی آدرنال هم ممکن است بحران آدرنال را بدتر کند. به علاوه، کاندیدایز جلدی - مخاطی ممکن است به طور کامل قابل حذف نباشد. موارد شدید بیماری ممکن است به درمان تنظیم ایمنی سیستمیک نیاز داشته باشد اما این معمولاً نیاز نیست.

## ۲ - APS

APS-۲ (OMIM ۲۶۹۲۰۰) از APS-۱ شایع‌تر است و شیوع آن ۱ در ۱۰۰/۰۰۰ است. بیماری یک ترجیح جنسیتی دارد و نسبت زن به مرد در آن ۳ به ۱ است. برخلاف APS-۱، APS-۲ در بزرگسالی شروع می‌شود و بیش‌ترین بروز آن بین ۲۰ تا ۶۰ سال است. بیماری یک توارث خانوادگی چندنسلی دارد (جدول ۲-۴۰۹). وجود دو یا بیش‌تر از کمبودهای غدد درون‌ریز زیر در یک بیمار نشانه‌ی APS-۲ است: نارسایی آدرنال اولیه (بیماری آدیسون، ۷۰-۵٪)، بیماری گریوز یا تیروئیدیت خودایمن (۶۹-۱۵٪)، دیابت شیرین نوع ۱ (T1D؛ ۵۰-۴۰٪)، و هیپوگنادیسم اولیه. بیماری‌های خودایمن همراه شایع شامل بیماری سلیاک (۱۵-۳٪)، میاستنی گراویس، برص، آلوپسی، سروزیت، و کم‌خونی کشنده هستند. این اختلالات در مبتلایان بیش‌تر رخ می‌دهند ولی در اعضای خانواده‌ی آنها هم یافت می‌شوند (جدول ۳-۴۰۹).

## ملاحظات ژنتیکی

APS-۲ در ژن‌های مجموعه آنتی‌ژن لنفوسیتی انسانی در کروموزوم ۶ یافت می‌شود. نارسای آدرنال اولیه در APS-۲، و نه APS-۱، با HLA-DR۳ و HLA-DR۴ همراهی دارد. ژن‌های دیگر کلاس I و II و آللهایی چون HLA-B۸، HLA-DQ۲، HLA-DQ۸ و HLA-DR زیرگروه‌های HLA-DR مثل DRB۱\*۰۴۰۴، به نظر



کاندیدایز یا تنگی ثانویه ممکن است با توجه به علائم نیاز باشد. تظاهرات گوارشی دیگر APS-۱ شامل سوءجذب و یبوست شدید است که ممکن است این بیماران جوان را در بررسی اول متخصص گوارش مورد توجه قرار دهد. یافته‌های خاص در معاینه بالینی شامل هیپریگممتاسیون، برص، آلوپسی، کزاز، و نشانه‌های هیپر یا هیپوتیروئیدی باید نشانه‌ی ایجاد اجزای بیماری درنظر گرفته شوند.

پیدایش آزمایشات برای آنتی‌بادی‌های خودی مختص بیماری می‌تواند به تأیید بیماری و همچنین خطر بیماری در آینده کمک کند. برای مثال اگر امکان داشته باشد، شناسایی آنتی‌بادی‌های ضد سیتوکین برای اینترلوکین (IL) ۱۷ و ۲۲ تشخیص کاندیدایز جلدی مخاطی در APS-۱ را تأیید می‌کند. وجود آنتی‌بادی ضد ۲۱ هیدروکسیلاز یا ضد ۱۷ هیدروکسیلاز (که بیش‌تر در نارسایی آدرنال در APS-۱ یافت می‌شود) وجود یا خطر بیماری آدیسون را تأیید می‌کند. آنتی‌بادی‌های دیگر که در دیابت نوع ۱ (مثل ضد GAD۶۵)، کم‌خونی کشنده و دیگر اجزای بیماری یافت می‌شوند باید به طور منظم غربالگری شوند (زمان‌های ۶ تا ۱۲ ماهه با توجه به سن بیمار).

آزمایشات شامل یک پنل متابولیک کامل، فسفر و منیزیم، هورمون محرک تیروئید (TSH)، هورمون محرک آدرنوکورتیکو تیروپین (ACTH، صبح)، هموگلوبین A<sub>1c</sub>، ویتامین B<sub>۱۲</sub> پلاسما، و شمارش کامل سلول خونی با اسمیر محیطی با توجه به اجسام Howell-Jolly (بی‌طحالی) باید در این نقاط زمانی انجام شوند. پیدا شدن یافته‌های غیرطبیعی بالینی یا نتایج آزمایشات غیرطبیعی منجر به بررسی دقیق ارگان مربوطه می‌شود (مثلاً وجود اجسام Howell-Jolly نیاز به سونوگرافی طحال دارد).

## درمان APS-۱

درمان هر بیماری با توجه به آنچه در فصول مربوطه گفته شده انجام می‌شود، جایگزینی هورمون‌های دچار کمبود (مثل آدرنال، پانکراس، تخمدان / بیضه) اکثر اندوکرینوپاتی را درمان می‌کند. موارد منحصر به فرد متعددی نیاز به تأکید دارند. نارسایی آدرنال ممکن است توسط هیپوتیروئیدی بر اثر افزایش نیمه عمر کورتیزول

ویژگی های بالینی و پیگیری توصیه شده برای APS-۱ و APS-۲

جدول ۳-۴۰۹

بررسی توصیه شده

جزء بیماری

APS-۱

بیماری آدیسون	سدیم، پتاسیم، ACTH، کورتیزول، آنتی بادی های خودی ۱۷و۲۱ هیدروکسیلاز
اسهال	شرح حال
دیس بلازی اکتودرمی	معاینه بالینی
هیپوپاراتیروئید	کلسیم، فسفر و PTH سرم
هیپاتیت	تست های عملکرد کبدی
هیپوتیروئیدی / بیماری گریوز	TSH، تیروئید پراکسیداز و/یا آنتی بادی های خودی تیروگلوبین و Ab ضد TSH گیرنده
هیپوگنادیسم مردان	LH/FSH، تستوسترون
سوء جذب	معاینه بالینی، آنتی بادی خود ضد IL-۱۷ و IL-۲۲
کاندیدایز جلدی مخاطی	معاینه بالینی، سواب مخاطی، نمونه مدفوع
یبوست شدید	شرح حال
نارسایی تخمدان	LH/FSH، استرادیول
کم خونی کشنده	CBC، سطح ویتامین B۱۲
آتروفی طحال	اسمیر خون برای اجسام Howell-Jolly، شمارش پلاکت، سونوگرافی در صورت مثبت بودن
دیابت نوع ۱	گلوکز، هموگلوبین A1c، آنتی بادی های خودی همراه دیابت (انسولین، ZnT8، ۱A-۲، GAD65)

APS-۲

بیماری آدیسون	آنتی بادی های خودی ضد ۲۱-هیدروکسیلاز، تست تحریکی ACTH در صورت مثبت بودن
آلوسی	معاینه بالینی
هیپو یا هیپر تیروئیدی خودایمن	TSH، تیروئید پراکسیداز و/یا آنتی بادی های خودی تیروگلوبولین، آنتی بادی های ضد TSH
بیماری سلپاک	آنتی بادی های خودی ترانس گلونامیناز؛ بیوپسی روده کوچک در صورت مثبت شدن نشانه ها و علائم بیماری
آناکسی متجدهای	علائم و نشانه های بیماری
بلوک قلبی ایدیوپاتیک	علائم و نشانه های بیماری
کموذ IgA	سطح IgA
میاستنی گراویس	علائم و نشانه های بیماری، آنتی بادی ضد استیل کولین استراز
میوکاردیت	علائم و نشانه های بیماری
کم خونی کشنده	آنتی بادی های خودی ضد سلول بریتال
سروریت	CBC، سطح ویتامین B۱۲ در صورت مثبت بودن
سندرم stiffman	علائم و نشانه های بیماری
برص	معاینه بالینی، پلی مورفسم NALP-۱

شد، می‌توانند قبل از ایجاد بیماری ایجاد شوند که این به پزشک برای پیگیری بیمار و شناسایی بیماری در سریع‌ترین زمان ممکن کمک می‌کند (جدول ۳-۴۰۹ و ۴-۴۰۹). برای هر جزء غدد درون‌ریز بیماری، آزمایشات برای آنتی‌بادی‌های خودی مناسبی لیست شده‌اند و در صورت مثبت بودن نیاز به تست‌های فیزیولوژیک برای تشخیص بیماری بالینی یا بدون علائم بالینی است. برای بیماری آدیسون آنتی‌بادی‌های علیه ۲۱-هیدروکسیلاز برای خطر نارسایی آدرنال شدیداً تشخیصی هستند. با این حال، ممکن است سال‌ها طول بکشد تا هیپوآدرنالیزم آشکار ایجاد شود. برای غربالگری افراد با آنتی‌بادی‌های ۲۱-هیدروکسیلاز مثبت می‌توان از ACTH و کورتیزول صبحگاهی در دوره‌های سالانه استفاده کرد. مقادیر افزایش یافته ACTH با گذشت زمان یا کورتیزول پایین صبحگاهی در همراهی با نشانه‌ها یا علائم نارسایی آدرنال، آزمایش با تحریک کوزیتروپین را ضروری می‌سازد (فصل ۴۰۶). T۱D می‌تواند توسط اندازه‌گیری آنتی‌بادی‌های خودی شامل ضد انسولین، ضد GAD۶۵، ضد IA-۲، و ضد ZnT۸ انجام شود. خطر پیشرفت بیماری را می‌تواند براساس تعداد آنتی‌بادی‌ها، و در بعضی موارد تیترا (آنتی‌بادی خودی انسولین)، و همچنین فاکتورهای متابولیک دیگر (تست تحمل گلوکز خوراکی مختل) انجام داد. مؤسسات ملی گروه‌های کارآزمایی با بودجه سلامت مثل گروه دیابت نوع ۱ TrialNet، افراد درجه اول و دوم خانواده را از نظر این آنتی‌بادی‌های خودی غربالگری می‌کنند و افراد در مرحله پیش دیابت را که ممکن است برای کارآزمایی‌های مداخله‌ای برای تغییر روند بیماری قبل از شروع، انتخاب شوند را شناسایی می‌کنند.

تست‌های غربالگری برای بیماری تیروئید شامل آنتی‌بادی‌های خودی ضد تیروئید پراکسیداز (TPO) یا ضد تیروگلوبین یا آنتی‌بادی‌های ضد گیرنده TSH برای بیماری گریوز هستند. سپس اندازه‌گیری سالیانه TSH را می‌توان برای پیگیری این بیماران استفاده کرد. بیماری سلپاک را می‌توان توسط تست آنتی‌بادی ضد ترانس گلوتامیناز بافتی (tTg) غربالگری کرد. برای افراد >۲۰ سال آزمایشات باید هر ۱-۲ سال انجام شدند، در حالی که بعد از ۲۰ سال دفعات آزمایش کمتری مورد نیاز است چون اکثر افرادی که بیماری سلپاک دارند آنتی‌بادی‌ها را در اوایل زندگی دارند. آنتی‌بادی‌های مثبت tTg باید برای تأیید تکرارنشده و بعد

می‌رسد که به حساسیت به بیماری مختص یک ارگان مربوط باشند (جدول ۴-۴۰۹). بیماری همراه HLA-B۸ و HLA-DR۳ شامل کمبود IgA، درماتومیزیت جوانان، درماتیت هرپتی فرم، آلپسی، اسکرودرمی، پوریوری ترومبوسیتوپنیک خودایمن، هیپوفیزیت، استئوپنی متافیزیال، و سروزیت هستند.

ژن‌های متعدد ایمنی دیگری با بیماری آدیسون و در نتیجه APS-۲ در ارتباطاند (جدول ۳-۴۰۹). آلل «۵/۱» از ژن مجموعه سازگاری بافتی اصلی (MHC) یک مولکول MTC-A غیرطبیعی از کلاس HLA I است. آلل MIC-A۵/۱ ارتباط خیلی قوی با بیماری آدیسون دارد که در عدم تعادل ارتباطی با DR۳ یا DR۴ حساب نشده است. نقش آن پیچیده است چون ژن‌های کلاس HLA I به خصوص می‌توانند این اثر را تعدیل کنند. PTPN۲۲ یک پلی‌مورفیسم را در یک پروتئین تیروزین فسفاتاز کد می‌کند که روی مسیرهای پیام‌رسانی داخل سلولی سلول‌های لنفوسیت T و B اثر می‌گذارد. این در بیماری‌های T۱D، بیماری آدیسون، و دیگر بیماری‌های خودایمن نقش دارد. CTLA۴ یک گیرنده در سطح سلول T است که وضعیت فعال بودن سلول را به عنوان جزئی از مسیر سیگنال ۲ تنظیم می‌کند. پلی‌مورفیسم‌های این ژن منجر به تنظیم کاهشی بیان گیرنده روی سطح سلول می‌شود که باعث کاهش فعال شدن و تکثیر سلول T می‌شود. به نظر می‌رسد این روی بیماری در آدیسون و احتمالاً دیگر اجزای APS-۲ اثر داشته باشد. گونه‌های مختلف آلل IL-۲α با ایجاد T۱D و بیماری تیروئیدی خودایمن ارتباط دارند و ممکن است در ایجاد فنوتیپ APS-۲ در افراد خاصی اثر داشته باشند.

## تشخیص

وقتی یکی از اجزای بیماری وجود دارد، بیماری همراه دوم با شیوع بیش‌تری نسبت به جمعیت عادی رخ می‌دهد (جدول ۳-۴۰۹). بر سر این‌که کدام تست‌ها استفاده شوند و با چه تکراری افراد غربالگری شوند بحث وجود دارد. یک سابقه‌ی خودایمنی قوی خانوادگی باید شک را در فرد با تشخیص جزء اولیه بیماری بالا ببرد. رخداد شکل نادرتر بیماری مثل بیماری آدیسون باید غربالگری وسیع‌تر برای اختلالات همراه دیگر را در مقابل تشخیص بیماری تیروئیدی خودایمن که شکل شایع‌تر است، موجب شود. آنتی‌بادی‌های خودی در گردش، همان‌طور که قبلاً گفته

جدول ۴-۴۰۹ همراهی بیماری ها در APS-۲ و دیگر بیماری های غدد درون ریز			
بیماری	همراهی HLA	فاکتور شروع کننده	مکانیسم
گربوز	DR۳	ید ضد CD۵۲	آنتی بادی
میاستنی گراویس	DR۳، DR۷	تیموما، پنی سیلامین	آنتی بادی
ضد گیرنده انسولین	؟	SLE یا دیگر بیماری های خودایمن	آنتی بادی
هیپوپاراتیروئیدی	؟	؟	آنتی بادی
سندرم خودایمن انسولین	DR۴، DR۱*۰۴۰۶	منی مازول، داروهای حاوی سولفیدریل	آنتی بادی
بیماری سلیاک	DQ۴/DQ۲	رژیم گلوتن	سلول T
دیابت نوع ۱	DR۴/DR۳	؟	سلول T
بیماری آدیسون	DQ۴/DQ۲	سرخچه مادرزادی	سلول T
تیروئیدیت	DR۴/DR۳	ناشناخته	سلول T
کم خونی کشنده	DRB۱*۰۲۰۱	؟	سلول T
برص	DQB۱*۰۲۰۱/DR۳	ید	سلول T
دیس ژنری کروموزومی	DQA۱*۰۳۰۱	ایسترفرون $\alpha$	سلول T
تریپنوم ۲۱ و سندرم ترنر	؟	؟	سلول T
هیپوفیزیت	؟	ملانوم	؟
؟	؟	ایمونیزاسیون آنتی ژن	؟
؟	؟	؟	؟
؟	؟	؟	؟

## درمان APS-۲

به غیر از بیماری گربوز، درمان هر یک از اجزای غدد درون ریز APS-۲ شامل جایگزینی هورمونی است و با جزئیات در فصول آدرنال (فصل ۴۰۶)، تیروئید (فصل ۴۰۵)، گنادی (فصل ۴۱۱ و ۴۱۲) و بیماری پاراتیروئید (فصل ۴۲۴) بحث شده اند. همان طور که در APS-۱ گفته شد، هیپوتیروئیدیسم اولیه می تواند نارسایی آدرنال را پنهان کند و باید همان طور که گفته شد بررسی و درمان شود. در بیماران با T۱D، کاهش نیاز به انسولین یا هیپوگلیسمی، بدون علل ثانویه مشهود ممکن است نشانه های نارسایی آدرنال باشد. هیپوکلسمی در بیماران APS-۲ به احتمال زیاد به علت سوء جذب است تا هیپوپاراتیروئیدی.

ایمنی درمانی برای بیماران غدد درون ریز خودایمنی

بیوپسی روده کوچک برای بررسی تغییرات پاتولوژیک بیماری سلیاک انجام شود. بسیاری بیماران بدون علامت هستند که همراهی با استئوپنی و کاهش رشد دارد. در صورت عدم درمان، بیماری علامت دار سلیاک گزارش شده که با افزایش خطر بدخیمی گوارشی به خصوص لنفوم همراهی دارد.

آگاهی از همراهی سایر بیماری ها باید منجر به بررسی های آزمایشگاهی و آنتی بادی های خودی شود. شرح حال و معاینه کامل باید هر ۳-۱ سال انجام شود که شامل CBC، پنتا متابولیک، TSH، سطح ویتامین B۱۲ برای غربالگری اغلب اختلالات ممکن است. تست های اختصاصی بیش تر باید براساس یافته های خاص شرح حال و معاینه انجام شوند.



طبیعی توسط این سلول‌ها ایجاد می‌شود، می‌شود. جهش‌های خاصی می‌توانند منجر به اشکال مختلف بیان سندرم کامل شوند، و موارد نادری هم وجود دارند که ژن *Foxp3* دست نخورده است اما ژن‌های دیگر درگیر در این مسیر (مثل *IL-2Rα*, *CD25*) ممکن است علت آن باشد.

### تومورهای تیموس

تیموماها و هیپرپلازی تیموس همراه بیماری‌های خودایمی متعدد هستند، که شایع‌ترین میاستنی‌گراویس (۴۴٪) و آپلازی سلول قرمز (۲۰٪) شایع‌ترین هستند. بیماری گریوز، T1D، و بیماری آدیسون هم ممکن است همراه تومورهای تیموس باشند. بیماران با میاستنی‌گراویس و تیموما ممکن است آنتی‌بادی‌های خودی ضد گیرنده استیل‌کولین خاصی داشته باشند. بسیاری تیموماها بیان AIRE را در تیموما ندارند که این می‌تواند فاکتوری مؤثر در ایجاد ایمنی خودی باشد. در حمایت از این دیدگاه، تیموما بیماری دیگر است که در آن ایجاد آنتی‌بادی‌های ضد سینوکین و کاندیداز جلوی مخاطی بالغین در آن «شایع» است.

### آنتی‌بادی ضد گیرنده انسولین

این یک بیماری بسیار نادر است که در آن مقاومت شدید به انسولین (نوع B) بر اثر آنتی‌بادی‌های ضد گیرنده انسولین ایجاد می‌شود. بیماری همراه با آکانتوزیس نیگریکانس است که ممکن است در انواع کمتر شدید دیگر مقاومت به انسولین هم باشد. تقریباً یک‌سوم بیماران یک بیماری خودایمن همراه مثل لوپوس اریتماتوس سیستمیک یا سندرم شوگرن دارند. بنابراین، وجود آنتی‌بادی‌های ضد هسته، افزایش سرعت سدیم‌تاسیون اریتروسیته، هیپوگلوبولینمی، لکوپنی، و هیپوکپلمانی ممکن است همراه تظاهر بیماری باشند. وجود آنتی‌بادی خودی ضد گیرنده انسولین منجر به مقاومت شدید به انسولین می‌شود، که بیش از ۱۰۰/۰۰۰ واحد انسولین روزانه نیاز دارد و قندخون را کامل کنترل نمی‌کند. همچنین بیماران ممکن است هیپوگلیسمی شدید بدلیل فعال شدن ناقص گیرنده انسولین توسط آنتی‌بادی داشته باشند. سیر بیماری متغیر است، و بیماران متعددی ممکن است بهبود خودبه‌خودی داشته باشند. درمان با هدف لنفوسیت‌های B شامل ریتوکسیماب، سیکلوفسفامید، و پالس

فقط در T1D به کار می‌رود که بیش‌تر نشان‌دهنده‌ی بار مادام‌العمر بیماری برای بیمار و جامعه است. هرچند ایمونوتراپی‌های متعددی (مثل ضد CD3 تغییر یافته، ریتوکسیماب، آباتاسپت) می‌توانند فاز بدون نیاز به داروی T1D را طولانی کنند، اما هیچ‌کدام موفقیت طولانی‌مدت نداشته‌اند. تحقیقات در حال انجام با استفاده از روش‌های جدید و درمان ترکیبی ممکن است درمان این بیماری یا دیگر بیماری‌های خود ایمن که مسیرهای مشابهی دارند را تغییر دهد. به علاوه، درمان بیماری بدون علامت بالینی که توسط وجود آنتی‌بادی‌های خودی تشخیص داده می‌شود، می‌تواند مکانیسمی را برای جلوگیری از ایجاد بیماری آشکار ایجاد کند و موضوع تحقیقات فعال پایه و بالینی است.

### IPEX

تنظیم مختل ایمنی، پلی‌اندوکرینوپاتی، انتروپاتی، و بیماری وابسته به X (۳۰۴۷۹۰ OMIM: IPEX) یک اختلال وابسته به X مغلوب است. شروع بیماری در نوزادی است و ویژگی آن انتروپاتی، T1D، و بیماری پوستی و همچنین همراهی با بیماری‌های خودایمی متعدد دیگر است. بسیاری نوزادان طی چند روز اول زندگی می‌میرند، اما روند بیماری متغیر است، و بعضی بچه‌ها برای ۱۲-۱۵ سال زنده می‌مانند. شیوع زود هنگام T1D، اغلب هنگام تولد، بسیار مطرح‌کننده بیماری است چون تقریباً ۸۰٪ بیماران IPEX، T1D می‌گیرند. هرچند درمان بیماری‌های مختلف می‌تواند موقتاً اوضاع را بهبود دهد، اما درمان نقص ایمنی زمینه‌ای نیاز است و شامل درمان سرکوب ایمنی و معمولاً پیوند سلول بنیادی بعد از آن است. پیوند تنها راه نجات‌دهنده است و می‌تواند با طبیعی کردن عدم تعادل سیستم ایمنی، بیماری را کاملاً بهبود بخشد.

IPEX بر اثر جهش در ژن *FOXP3* ایجاد می‌شود که همچنین در موش *Scurfy*، (یک مدل حیوانی که بسیاری از فنوتیپ بیماران IPEX را دارد)، دچار جهش شده است. فاکتور رونویسی *Foxp3* در سلول‌های T تنظیمی *CD4+CD25+Foxp3+* (Treg) بیان می‌شود. کمبود این فاکتور باعث کاهش زیاد جمعیت Treg می‌شود و منجر به خودایمنی وسیع به دلیل نبود تحمل محیطی که به طور

استروئید می‌تواند باعث بهبودی بیماری شود.

### سندرم خودایمن انسولین (سندرم HIRATA)

سندرم خودایمنی انسولین، همراه با بیماری گریوز و درمان با متی‌مازول (یا دیگر داروی حاوی سولفیدریل) همراهی قوی با یک هاپلوتیپ خاص HLA دارد. این بیماران با تیتراهای بالای آنتی بادی‌های خودی ضد انسولین به طور شایعی با هیپوگلیسمی تظاهر می‌کنند. در ژاپن، بیماری محدود به افراد LA-DR<sup>4</sup> مثبت با ۰.۴۰۶\* DRB<sup>1</sup> است. به طور جالبی، یک گزارش اخیر نشان داد که ۵ تا از ۶ بیمار قفقازی مصرف‌کننده لیپوتیک اسید (گروه سولفیدریل) که مبتلا به سندرم خودایمنی انسولین شده‌اند اول ۰.۴۰۳\* DRB<sup>1</sup> (که در ارتباط با ۰.۴۰۶\* DRB<sup>1</sup> است) بوده‌اند؛ ششمی ۰.۴۰۶\* DRB<sup>1</sup> بود. در سندرم HIRATA آنتی‌بادی‌های خودی ضد انسولین اغلب پلی‌کلونال هستند. قطع داروهای در حال مصرف به طور کلی منجر به بهبود سندرم در طول زمان می‌شود.

### سندرم POEMS

بیماران POEMS (پلی‌نوروپاتی، ارگانومگالی، اندوکرینوپاتی، پروتئین M-، و تغییرات پوستی؛ که سندرم Crow-Fukase هم نام دارد؛ ۱۹۲۲۴۰ OMIM) معمولاً با یک پلی‌نوروپاتی حسی حرکتی پیش‌رونده، دیابت شیرین (۵۰٪)، نارسایی گنادی اولیه (۷۰٪)، و یک دیس‌کرازی پلاسماسل با ضایعات اسکلوئوتیک استخوانی تظاهر می‌کنند. یافته‌های همراه می‌توانند هپاتواسپلنومگالی، لنفادنوپاتی، و هیپریگممنتاسیون باشند. بیماری معمولاً در دهه‌ی پنجم و ششم زندگی بروز می‌کند و میانه بقای آن بعد از تشخیص سه سال است. به نظر می‌رسد سندرم به دلیل ایمنوگلوبولین‌های در گردش باشد، اما بیماران سطوح افزایش‌یافته‌ی فاکتور رشد اندوتلیال عروقی و همچنین سیتوکین‌های التهابی مثل IL-۱β، IL-۶ و فاکتور نکروز توموری α را دارند. گروه کوچکی از بیماران با تالیدومید درمان شده‌اند که منجر به کاهش فاکتور رشد اندوتلیال عروقی شد. هیپرگلیسمی به دوزهای کم زیر پوستی انسولین پاسخ می‌دهد. هیپوگنادیسم به دلیل بیماری گنادی اولیه است که در آن سطوح هورمون محرک فولیکول و لوتئینه‌کننده بالا می‌رود. علائم POEMS شامل طبیعی

شدن سطح گلوکز، ممکن است بعد از پرتودرمانی برای ضایعات پلاسماسل منطقه‌ای یا شیمی‌درمانی، تالیدومید، پلاسمافرز، پیوند سلول بنیادی اتولوگ، یا درمان با رتینوتیک اسید تمام ترانس بهبود یابند.

### اختلالات دیگر

بیماری‌های دیگری که می‌توانند منجر به نقایص پلی‌اندوکراین شوند شامل سندرم Kearns-Sayre، سندرم DIDMOAD (دیابت بی‌مزه، دیابت شیرین، آتروفی اپتیک دوطرفه پیش‌رونده، و کری حسی عصبی؛ که سندرم Wolfram هم نام دارد)، سندرم داون یا تریزومی ۲۱ (۱۹۰۶۸۵ OMIM)، سندرم ترنر (مونوزومی X، ۴۵X) و سرخچه مادرزادی هستند.

سندرم Kearns-Sayre (۵۳۰۰۰۰ OMIM) یک اختلال DNA میتوکندریال نادر است که ویژگی آن اختلالات میوپاتی منجر به افتالموپلژی و ضعف پیش‌رونده در همراهی با اختلالات متعدد اندوکراین، شامل هیپوپاراتیروئیدی، نارسایی اولیه گنادی، دیابت شیرین، و کاهش هورمون‌های هیپوفیز است. انکلوزیون‌های میتوکندریایی کریستالین در نمونه‌های بیوپسی عضله یافت می‌شوند، و این انکلوزیون‌ها در مخته هم یافت شده‌اند. آنتی‌بادی‌های ضد پاراتیروئید توصیف نشده‌اند؛ با این حال آنتی‌بادی‌های ضد هیپوفیز قدامی و عضله مخطط شناسایی شده‌اند، و بیماری ممکن است اجزای خودایمن داشته باشد. این جهش‌های DNA میتوکندریایی به صورت تک‌گیر رخ می‌دهند و به نظر نمی‌رسد که همراه یک سندرم خانوادگی باشند.

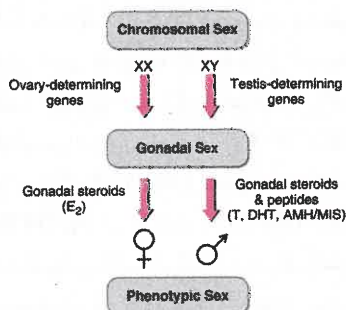
سندرم Wolfram (۲۲۲۳۰۰ OMIM، کروموزوم ۴: ۵۹۸۵۰۰ OMIM، میتوکندریایی) یک بیماری اتوزومی مغلوب نادر است که DIDMOAD هم نام دارد. اختلالات نورولوژیک و روان‌شناسی در اکثر بیماران آشکار هستند و منجر به ناتوانی شدید می‌شوند. بیماری بر اثر نقص در Wolframin، یک پروتئین خلال غشایی KDa-۱۰۰ که در شبکه اندوپلاسمی قرار دارد و در بافت‌های عصبی و نورواندوکراین یافت می‌شود، ایجاد می‌شود. بیان آن منجر به فعالیت کانال یونی و افزایش کلسیم داخل سلولی می‌شود که نقش مهمی در هموستاز کلسیم داخل سلولی دارد. به نظر می‌رسد سندرم Wolfram یک روند نوروژنراتیو آهسته

می‌رسد در معرض خطر افزایش یافته بیماری تیروئید و سلیاک هستند. توصیه شده است که بیماران با تریزومی ۲۱ سندرم ترنر از نظر بیماری‌های خودایمنی همراه به طور منظم غربالگری شود.

کودکی اغلب اولین تظاهر است. دیابت شیرین و آتروفی اپتیک در تمام موارد گزارش شده هستند، اما بیان دیگر خصوصیات، مختلف است. سندرم داون یا تریزومی ۲۱ (OMIM ۱۹۰۶۸۵) با ایجاد T۱D، تیروئیدیت، و بیماری سلیاک همراهی دارد. بیماران با سندرم ترنر هم به نظر

## بیماری‌های غدد تولیدمثل

## بخش سوم



## اختلالات تکاملی

## جنسی ۴۱

John C. Achermann  
J. Larry Jameson

**شکل ۴۱۰-۱** تکامل جنسی قابل تقسیم به سه جزء اصلی است: جنس کروموزومی، جنس گنادی، و جنس فنوتیپی. DHT، دی هیدروتستوسترون؛ MIS، ماده مهارکننده مولرین که به نام هورمون آنتی مولرین (AMH) هم شناخته می‌شود؛ T، تستوسترون

است، باید بین بیمار و ارایه کننده خدمات سلامت رابطه‌ای باز شکل بگیرد تا تداوم و توجه به این مسائل تضمین شود.

## تکامل جنسی

جنسیت کروموزومی مجموعه کروموزومی X و/یا Y (۴۶,XX؛ ۴۶,XY) را توصیف می‌کند که در زمان لقاح معین گشته و با انجام کاریوتیپ مشخص می‌شود. حضور یک کروموزوم Y طبیعی مشخص می‌کند که حتی در حضور چندین کروموزوم X (مثلاً ۴۷,XXY یا ۴۸,XXXY) تکامل بیضه‌ها صورت خواهد گرفت. از دست رفتن یک کروموزوم X تکامل گنادی را مختل می‌کند (۴۵,X یا موزائیسیم ۴۵,X/۴۶,XY). جنین‌هایی که کروموزوم X ندارند (۴۵,Y) زنده نمی‌مانند.

تکامل جنسی در رحم آغاز می‌شود ولی تا حاصل شدن بلوغ جنسی و توانایی تولیدمثلی در اوایل بزرگسالی ادامه می‌یابد. می‌توان عوامل اصلی تعیین‌کننده در تکامل جنسی را به سه جزء تقسیم کرد: جنسیت کروموزومی، جنسیت گنادی (تعیین جنسیت)، و جنسیت فنوتیپی (تمایز جنسی) (شکل ۴۱۰-۱). تغییر در هر یک از این سه مرحله می‌تواند منجر به اختلالات (یا تفاوت‌های) تکامل جنسی (DSD)<sup>۱</sup> شود (جدول ۴۱۰-۱). حدود ۱ مورد در هر ۴۰۰۰ کودک در دوران نوزادی به علت دستگاه تناسلی مبهم (یا غیرمعمول) نیاز به بررسی دارند. بررسی فوری، ضروری است، زیرا برخی علل مسبب مانند هایپرپلازی مادرزادی آدرنال (CAH)<sup>۲</sup> می‌تواند با بحران آدرنال تهدیدکننده‌ی حیات همراه باشند. حمایت از خانواده و ارتباط شفاف در مورد تشخیص و گزینه‌های درمانی، ضروری است. حضور یک تیم چندرشته‌ای و باتجربه برای مشاوره، برنامه‌ریزی برای بررسی‌های مناسب و بحث در مورد سلامت طولانی‌مدت، مهم است. DSDها همچنین می‌توانند در سایر سنین و به طیفی از فعالان حوزه سلامت مراجعه کنند. اشکال خفیف‌تر اختلال عملکرد گنادی (مثل سندرم کلاینفلتر [KS]<sup>۳</sup>، سندرم ترنر [TS]<sup>۴</sup>) معمولاً در زمان‌های بعد از نوزادی و توسط پزشکان داخلی تشخیص داده می‌شوند. از آنجا که این شرایط با طیفی از نتایج روانی، تولیدمثلی و طبی بالقوه همراه

1- Disorders (or differences) of sex development  
2- Congenital Adrenal Hyperplasia  
3- Klinefelter's syndrome 4- Turner's Syndrome

طیفه بندی اختلالات تکامل جنسی (DSD)		جدول ۱-۴۱۰
DSD کروموزوم جنسی	۴۶,XY و ۴۶,XX (به جدول ۳-۴۱۰ رجوع کنید)	۴۶,XX DSD (به جدول ۴-۴۱۰ رجوع کنید)
۴۷,XXY (سندرم کلاین فelter و واریانت‌ها)	اختلالات تکامل گنادی (بیضه)	اختلالات تکامل گنادی (تخمدان)
۴۵,X (سندرم ترنر و واریانت‌ها)	دیسژنری کامل یا نسبی (مثل SRY, DHH, WT1, SF1, SOX9, MAP3K1)	دیسژنری گنادی
موزائیسیم ۴۵,X/۴۶,XY (دیسژنری گنادی مرکب)	اختلال عملکرد سلول لیدیگ جنینی / مثل SF1/NR5A1	DSD بیضه‌ای (مانند SOX9, SRY+ RSP01 dup)
۴۶,XX/۴۶,XY (کایمریسم / موزائیسیم)	(C.Xorf6/MAMLD1) DSD تخمدانی - بیضه‌ای	آندروژن بیش از حد جنینی
	پسرفت بیضه	۳β- هیدروکسی استروئید دهیدروژناز II (HSD3B2)
	اختلالات سنتز یا عمل آندروژن	۲۱- هیدروکسیلاز (CYP21A2)
	اختلالات بیوسنتز آندروژن	P450 اکسیدوردوناز (POR)
	گیرنده LH (LHCGR)	۱۱β- هیدروکسیلاز (CYP11B1)
	سندرم Smith-Lemli-Optiz	جهش‌های گیرنده‌ی گلوکوکورتیکوئید جنینی - حقیقی
	پروتئین تنظیمی حاد تولید استروژن (STAR)	کمبود آروماناز (CYP19)
	جداکننده‌ی زنجیر جانی کلسترول (CYP11A1)	کمبود اکسیدوردوناز (POR) مادری
	۳β- هیدروکسی استروئید دهیدروژناز II (HSD3B2)	نومور نرینه‌ساز مادری
	۱۷α- هیدروکسیلاز / ۱۷β- لیاز (CYP17A1)	داروهای آندروژنی
	P450 اکسیدوردوناز (POR)	ارتباطات سندرمی (مثل ناهنجاری‌های کلواکی)
	سیتوکروم b5 (CYB5A)	آزنزی / هاپیوبلازی مولرین (مثل MRKH)
	۱۷β- هیدروکسی استروئید دهیدروژناز (HSD17B3) III	ناهنجاری‌های رحم (مثل MDDY5)
	۵α- ردوناز II (SRD5A2)	آرنزی واژن (مثل McKusick-Kuafman)
	آلدوکتو ردوناز 1C2 (AKR1C2)	جسبندگی لایباها
	اختلالات عمل آندروژن	
	سندرم عدم حساسیت به آندروژن	
	تعدیل‌کننده‌های محیطی و داروها	
	سایر	
	ارتباط سندرمی تکامل اندام تناسلی مذکر	
	سندرم لوله‌ی مولرین پایا	
	سندرم بیضه‌ی محوشونده	
	هایپوسیادیاس ایزوله	
	هایپوگنادیسم هایپوگنادوتروپیک	
	مادرزادی	
	کریپتورکیڈیسم	
	تأثیرات محیطی	



اگرچه در گذشته، تکامل تخمدان به عنوان مسیر «پیش فرض» در نظر گرفته می شد، امروزه مشخص شده است که ژن های خاصی در اولین مراحل تکامل تخمدان بیان می شوند (مانند WNT4, R-spondin-1) (شکل ۲-۴۱۰). پس از شکل گیری تخمدان، فاکتورهای دیگری برای تکامل فولیکولی طبیعی مورد نیاز هستند (مانند گیرنده ی هورمون تحریک کننده فولیکول [FSH], *GDF9*). تولید استروئید در تخمدان به تکامل فولیکول هایی حاوی سلول های گرانولوزا و سلول های تکا در اطراف اووسیت، نیازمند است (فصل ۴۱۲). بنابراین تا هنگام بلوغ تولید استروئید تخمدانی نسبتاً محدود است.

سلول های زایا به صورت دوشکلی جنسی تکامل می یابند. در تخمدان در حال تکامل، سلول های زایای اولیه (PGC)<sup>۲</sup> تکثیر شده و وارد میوز می شوند، در مقابل این سلول ها در بیضه در حال تکامل تکثیر شده و دچار توقف می توی می شوند. ورود PGC ها به میوز توسط اسید رتینوئیک تحریک می شود که *STR48*<sup>۳</sup> و سایر ژن های دخیل در میوز را فعال می کند. بیضه در حال تکامل سطوح بالایی از CYP26B1 را تولید می کند. CYP26B1 آنزیمی است که با تخریب اسید رتینوئیک از ورود PGC به میوز جلوگیری می کند. حدود ۷ میلیون سلول زایا در تخمدان جنینی در سه ماهه ی دوم حضور دارند، و حدود ۱ میلیون در هنگام تولد باقی می ماند. تنها ۴۰۰ عدد از آنها در طی دوره باروری یک زن، تخم گذاری می کنند (فصل ۴۱۲).

جنسیت فزونی به ساختارهای تناسلی خارجی و داخلی و صفات ثانویه جنسی اشاره دارد. بیضه در حال تکامل هورمون آنتی مولرین (AMH؛ ماده ی مهار کننده ی مولرین [MIS] هم گفته می شود) را از سلول های سرتولی و تستوسترون را از سلول های لیدیگ رها می کند. AMH عضوی از خانواده ی فاکتور رشد تغییر دهنده ی (TGF)<sup>۴</sup>  $\beta$  است و از طریق گیرنده های خاص در جهت پسریت ساختارهای مولرینی از حدود ۶۰ تا ۸۰ روز پس از لقاح عمل می کند. در حدود ۱۴۰-۶۰ روز پس از لقاح تستوسترون از تکامل ساختارهای ولفین<sup>۵</sup> شامل اپیدیدیم ها، وازدفران و

جنسیت گنادی به ویژگی های بافت شناسی و عملکردی در بافت گناد به صورت بیضه یا تخمدان اشاره دارد. گناد رویانی دارای پتانسیل دوگانه است و براساس این که کدام ژن ها بیان شود می تواند (از حدود روز ۴۲ بعد از لقاح) به بیضه یا تخمدان تکامل یابد (شکل ۲-۴۱۰). تکامل بیضه با بیان ژن *SRY* (ناحیه تعیین کننده جنسیت روی کروموزوم Y) که یک فاکتور رونویسی جعبه HMG را کد می کند، آغاز می شود. *SRY* به صورت گذرا در سلول هایی که به سلول های سرتولی تبدیل خواهند شد بیان می شود و نقش محوری در ایجاد دودمان بیضه ای ایفا می کند. جهش در *SRY* از تکامل بیضه در افراد XY ۴۶ جلوگیری می کند، در حالی که جابجایی *SRY* در افراد XX ۴۶ برای القای تکامل بیضه و فنوتیپ مردانه کافی است. سایر ژن ها برای ادامه دادن تکامل بیضه ضروری هستند. *SOX9* (ژن ۹ جعبه HMG مرتبط با *SRY*) در بیضه در حال تکامل توسط *SRY* دستخوش تنظیم افزایشی می شود ولی در تخمدان مهار می گردد. *WT1* (ژن ۱ مرتبط با تومور ویلمز) در اوایل مسیر ژنتیکی عمل کرده و رونویسی از چندین ژن (از جمله *SFI* (*NR5A1*), (*NRDB1*) *DAX1* و *AMH* (کدکننده ی ماده ی مهار کننده ی مولرین [MIS])) را تنظیم می کند. *SFI* فاکتور استروئیدوزنیک ۱ را کد می کند که یک گیرنده ی هسته ای است که با همکاری سایر فاکتورهای رونویسی در جهت تنظیم دسته ی بزرگی از ژن های آدرنال و گناد، از جمله *SOX9* و بسیاری از ژن های درگیر در تولید استروئید، عمل می کند. جهش های مسبب از دست رفتن عملکرد ژن *SFI* در حدود ۱۰٪ بیماران XY و مبتلا به دیسنژنی گنادی یا اختلال تولید آندروژن، دیده می شود. در مقابل، مضاعف شدن ژن مرتبط *DAX1* نیز تکامل بیضه را مختل می کند که نشان دهنده ی حساسیت بسیار بالای مسیر تعیین بیضه به اثر مقدار ژن<sup>۱</sup> است. جهش های منجر به از دست دادن عملکرد در *DAX1* باعث هایپرپلازی آدرنال، هایپوگنادیسم هایپوگنادوتروپیک و دیسنژنی بیضه ای می شود. علاوه بر ژن هایی که در بالا به آنها اشاره شد، مطالعات در انسان ها و موش ها نشان می دهد که حداقل ۳۰ ژن در تکامل گناد دخیل هستند (شکل ۲-۴۱۰). این ژن ها علاوه بر فاکتورهای رونویسی، آرایه ای از مولکول های پیام رسان و فاکتورهای رشد پاراکرین را کد می کنند.

1- gene dosage effect  
2- Primordial germ cells  
3- stimulate by retinoic acid 8  
4- transforming growth factor  
5- wolffian

ژنیکوماستی، قامت بلند / افزایش طول پاها، و هایپوگنادیسم در فردی با فنوتیپ مذکر مشخص می‌شود. بروز آن حداقل ۱ در ۱۰۰۰ مرد است، اما حدود ۷۵٪ موارد تشخیص داده نمی‌شوند. از بین افرادی که اختلال آنها تشخیص داده می‌شود، تنها ۱۰٪ پیش از بلوغ شناسایی می‌شوند که معمولاً به علت دستگاه تناسلی کوچک یا کریپتورکیدیسم است. بقیه پس از بلوغ و معمولاً براساس آندروژنیزاسیون مختل و/یا ژنیکوماستی تشخیص داده می‌شوند. تأخیر تکاملی، مشکلات گفتاری و ضعف مهارت‌های حرکتی ممکن از خصوصیات KS باشند، اما به خصوص در جوانان، متغیر هستند. در ادامه‌ی عمر، شکل بدن یا ناباروری منجر به تشخیص می‌شود. بیضه‌ها کوچک و سفت هستند (میان طول ۲/۵cm [حجم ۴mL]؛ تقریباً همیشه [۱۷mL] < ۳/۵cm) و به طور معمول برای میزان آندروژنیزاسیون، نامتناسب به نظر می‌رسند. معمولاً بیوپسی مورد نیاز نیست اما در صورت انجام به طور معمول نشان‌دهنده هیالینیزه شدن لوله‌های سمینفروس و آروسپرمی است. سایر خصوصیات بالینی KS در جدول ۲-۴۱۰ لیست شده‌اند. غلظت پلاسمایی FSH و هورمون لوتئینه‌کننده (LH) در اکثر بالغین ۴۷,XXY افزایش یافته و تستوسترون پلازما کاهش یافته است (۷۵-۵۰٪) که نشان‌دهنده‌ی نارسایی اولیه‌ی گنادی است. اغلب استرادیول افزایش می‌یابد که احتمالاً به علت تحریک مزمن سلول‌های لیدیگ توسط LH و آروماتیزه کردن آندروستن دیون توسط بافت چربی است؛ افزایش نسبت استرادیول به تستوسترون منجر به ژنیکوماستی می‌شود (فصل ۴۱۱). خصوصیات بالینی در بیماران دچار اشکال موزائیک KS، شدت کمتری دارد و این بیماران بیضه‌های بزرگ‌تر داشته و گاهی باروری خودبه‌خودی به دست می‌آورند.

#### درمان سندرم کلاین فلتز

رشد، عملکرد درون‌ریز و معدنی شدن استخوان‌ها به خصوص از نوجوانی باید پایش شود. حمایت‌های آموزشی و روانی برای بسیاری از افراد مبتلا به KS مهم است.

سینال وزیکول حمایت می‌کند. تستوسترون پیش‌ساز دی هیدروتستوسترون (DHT) است. DHT یک آندروژن قدرتمند است که تکامل دستگاه تناسلی خارجی شامل آلت و کیسه بیضه را به پیش می‌برد (شکل ۳-۴۱۰). سینوس ادراری - تناسلی به پروستات و مجرای پروستاتی در مردان و مجرای ادراری و قسمت تحتانی واژن در زنان تکامل می‌یابد، برجستگی تناسلی<sup>۱</sup> در مردان به گلانس و در زنان به کلیتورس تبدیل می‌شود. برجستگی‌های ادراری - تناسلی کیسه بیضه یا لایا مازور را می‌سازند و چین‌های مجرای ادراری در مردان به همدیگر پیوسته و شفت آلت و مجرای ادراری مرد را می‌سازند و در زنان به لایا مینور تبدیل می‌شوند. مجاری ولفین در زنان پسرفت کرده و مجاری مولرین، لوله‌های فالوپ، رحم و بخش فوقانی واژن را می‌سازند. در نبود گنادها، فنوتیپ مؤنث ایجاد می‌شود، اما برای بالغ شدن رحم و پستان‌ها در هنگام بلوغ، استروژن مورد نیاز است.

### اختلالات جنسیت کروموزومی

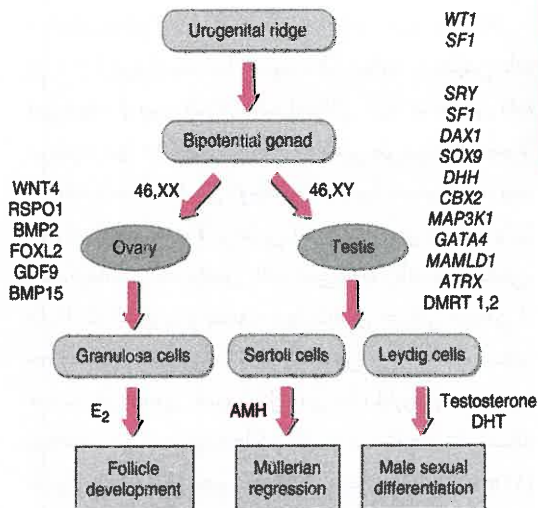
تغییر در تعداد و ساختار کروموزوم‌ها می‌تواند به صورت DSD بروز کند (مانند ۴۵,X/۴۶,XY KS (۴۵,X/۴۶,XY و TS (۴۵,X) معمولاً با مبهم بودن دستگاه تناسلی بروز نمی‌کنند ولی با اختلال عملکرد گنادی مرتبط هستند (جدول ۲-۴۱۰).

#### سندرم کلاین فلتز (۴۷,XXY)

**پاتوفیزیولوژی** شکل کلاسیک KS (۴۷,XXY) پس از عدم تفکیک میوزی کروموزوم‌های جنسی طی گامتوژن (۴۰٪ طی اسپرماتوژن، ۶۰٪ طی اوژنیز) رخ می‌دهد (فصل ۸۳). تصور می‌شود اشکال موزائیک KS (۴۶,XY/۴۷,XXY) از عدم تفکیک کروموزومی طی میتوز زیگوت حاصل شوند و در حداقل ۱۰٪ افراد مبتلا به این اختلال دیده می‌شود. سایر اشکال کروموزومی KS (نظیر ۴۸,XXXY و ۴۸,XXXXY) گزارش شده‌اند ولی شیوع کمتری دارند.

**خصوصیات بالینی** KS با بیضه‌های کوچک، نازایی،

(IVF) در مردان دچار اولیگواسپرمی یا از طریق تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI) پس از بازایی اسپرماتوزو توسط روش‌های استخراج اسپرم از بیضه، قابل حصول است. در مراکز تخصصی، به دست آوردن موفق اسپرماتوزو از طریق این تکنیک‌ها در بیش از ۵۰٪ مردان مبتلا به شکل غیرموزائیک KS امکان‌پذیر است. پس از ICSI و انتقال رویان، بارداری موفق در حدود ۵۰٪ این موارد قابل دستیابی است. خطر انتقال این ناهنجاری کروموزومی باید در نظر گرفته شود و غربالگری‌های پیش از لانه‌گزینی ممکن است مطلوب باشد، البته این پیامد کمتر از آنچه که قبلاً پیش‌بینی شده بود، شیوع دارد. پایش بلندمدت مردان مبتلا به KS با توجه به افزایش خطر سرطان پستان، بیماری‌های قلبی عروقی، سندرم متابولیک و اختلالات خودایمنی، بسیار مهم است. از آنجا که اکثر مردان مبتلا به KS هرگز تشخیص داده نمی‌شوند، بسیار مهم است که متخصصان داخلی این تشخیص را در مردانی با این خصوصیات که به عللی دیگر مراجعه کرده‌اند، مدنظر داشته باشند.



**شکل ۲-۴۱۰ تنظیم ژنتیکی تکامل گنادی.** AMH، هورمون آنتی مولرین (ماده مهارکننده مولرین)؛ *ATRAX*،  $\alpha$ -تالاسمی عقب‌ماندگی ذهنی روی کروموزوم X؛ *BMP2, 15*، فاکتور مورفونیک استخوان ۲ و ۱۵؛ *CBX2*، کروموباکس همولوگ ۲؛ *DAX1*، وارونگی جنسی، هایپوپلازی مادرزادی آدرنال حساس به دوز روی کروموزوم X؛ ژن ۱؛ *DHH*، خارشست صحرا؛ *DHT*، دی‌هیدروتستوسترون؛ *DMRT1, 2*، فاکتور رونویسی ۱ و ۲ مرتبط با *MAB3* هر دو جنس؛ *FOXL2*، فاکتور رونویسی *forkhead* ۱ و ۲، *GATA4*، پروتئین ۴ متصل‌شونده به *GATA*؛ *GDF9*، فاکتور ۹ تمایز رشد؛ *MAMLD1*، دارای حوزه‌ی شبه پیشگام ۱؛ *MAP3K1*، پروتئین کیناز کیناز ۱ فعال شده توسط میتوز؛ *RSPO1*، *1* R-spondine؛ *SFI*، فاکتور استروئیدوزنیک ۱ (NR5A1) نیز خانواده می‌شود؛ *SOX9*، ژن ۹ جعبه‌ی HMG مرتبط با *SRY* ناحیه تعیین‌کننده‌ی جنس روی کروموزوم X؛ *WNTA*، مکان ۴ ادغام MMTV نوع بدون بال؛ *WT1*، ژن ۱ مرتبط با تومور ویلمز.

### سندرم ترنر (دیسژنری گنادی؛ ۴۵,X)

**پاتوفیزیولوژی** حدود ۵۰٪ زنان مبتلا به TS کاریوتیپ ۴۵,X، حدود ۲۰٪ موزائیک ۴۵,X/۴۶,XX و بقیه ناهنجاری‌های ساختاری کروموزوم X مانند قطعات، ایزوکروموزوم‌ها یا حلقه‌های X دارند. خصوصیات بالینی سندرم ترنر ناشی کمبود هاپلوئیدی<sup>۱</sup> چند ژن در کروموزوم X است (مانند *SHOX*<sup>۲</sup>). البته، در صورتی که X به ارث رسیده منشأ والدی متفاوتی داشته باشد، ژن‌های دارای نقش‌پذیری هم ممکن است تحت تأثیر قرار گیرند.

### خصوصیات بالینی TS با گنادهای خطی<sup>۴</sup> دوطرفه،

آنوره اولیه، قامت کوتاه، و ناهنجاری‌های مادرزادی متعدد در فردی با فنوتیپ مؤنث مشخص می‌شود. این بیماری حدود ۱ در هر ۲۵۰۰ زن را درگیر می‌کند و وابسته به

مکمل آندروژن، نرینه‌سازی، تمایل جنسی، انرژی، هایپوفیبرینولیز و معدنی شدن استخوان‌ها را در مردان با سطح پایین تستوسترون بهبود می‌دهد اما گاهی ممکن است ژنیکوماستی را بدتر کند (فصل ۴۱۱). صورت ایجاد ناراحتی با جراحی قابل درمان است (فصل ۴۱۱). باروری از طریق استفاده از لقاح در آزمایشگاه

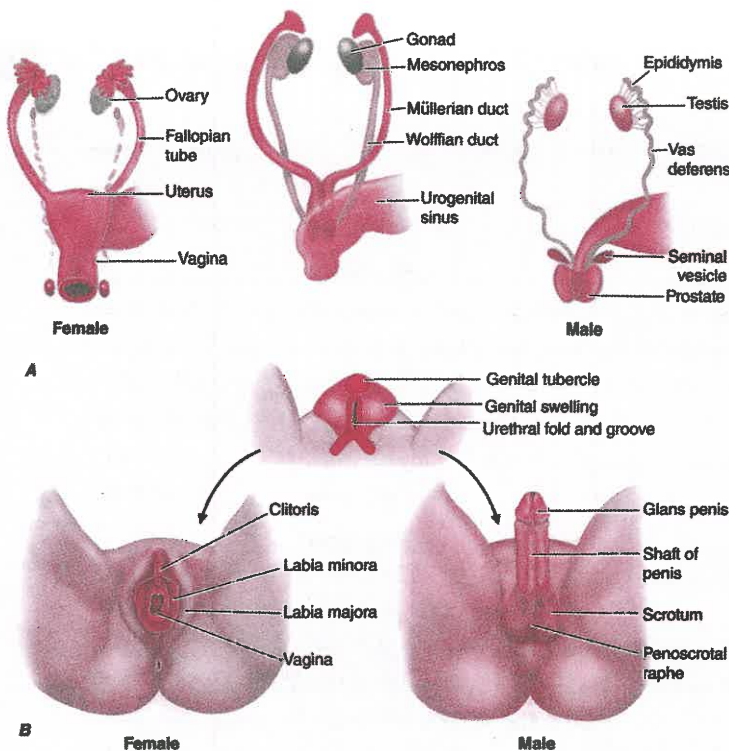
1- fragments  
2- haploinsufficiency  
3- short stature homeobox  
4- streak gonad

خصوصیات بالینی اختلالات کروموزومی تکامل جنسی (DSD)					جدول ۲-۴۱۰
اندام تناسلی					
تکامل پستان	داخلی	خارجی	گناد	مجموعه کروموزومی شایع	اختلال
ژنیکوماستی	مذکر	مذکر	بیضه‌های هیالینه شده	۴۷,XXY یا ۴۷,XXY	سندرم کلاین فلتر
خصوصیات بالینی					
بیضه‌های کوچک، آزاد اسبرمی، کاهش موهای صورت و زیر بغل، کاهش تمایل جنسی، قامت بلند و افزایش طول باها، کاهش طول آلت، افزایش خطر تومورهای پستان، بیماری‌های ترنوموآمبولیک، مشکلات یادگیری، تأخیر در صحبت کردن و کاهش IQ کلامی، جاقی، دیابت ملیتیوس، سندرم متابولیک، وریدهای واریسی، کم‌کاری تیروئید، لوپوس اریتماتوس سیستمی، صرع					
مؤنت نابالغ	مؤنت‌چار	مؤنت	گنادهای خطی یا تخمدان نابالغ	۴۵,X یا ۴۵,X/۴۶,XX	سندرم ترنر
خصوصیات بالینی					
شیرخوارگی: لنف ادم، برده گردنی، سینه‌ی سپری، خط موی پایین، نقایص قلبی و کوآرکتاسیون آئورت، مالفورماسیون دستگاه ادراری و کلیه‌های نعل اسبی					
کودکی: قامت کوتاه، کوبیتوس والگوس، گردن کوتاه، مناکارب چهارم کوتاه، ناخن‌های هایپوپلاستیک، کوچک بودن فک پایین، اسکولیوز، اوتیت مدیا و کاهش شنوایی حسی - عصبی، پنوز و تبلی چشم، خال و کلونیدهای متعدد، بیماری تیروئیدی خودایمنی، مشکلات یادگیری بینایی - فضایی					
بزرگسالی: فقدان بلوغ و آموره اولیه، فشارخون بالا، جاقی، دیس لیپیدمی، اختلال در تحمل گلوکز و مقاومت به انسولین، بیماری تیروئیدی خودایمنی، بیماری قلبی - عروقی، اتساع ریشه‌ی آئورت، استئوپروز، بیماری التهابی روده، اختلال عملکرد مزمن کبدی، افزایش خطر سرطان کولون، کاهش شنوایی					
خصوصیات بالینی					
معمولاً مذکر	متغیر	متغیر	بیضه یا گناد خطی	۴۵,X/۴۶,XXY	موزائیسیم ۴۵,X/۴۶,XXY
خصوصیات بالینی					
قامت کوتاه، افزایش خطر تومورهای گنادی، برخی خصوصیات سندرم ترنر					
ژنیکوماستی	متغیر	متغیر	بیضه، تخمدان یا تخمدان - بیضه	۴۵,XX/۴۶,XXY	DSD تخمدانی - بیضه‌ای (همرافروdisیم حقیقی)
خصوصیات بالینی					
افزایش خطر احتمالی تومورهای گنادی					

دخترانی با نارسایی رشد بدون توضیح با تأخیر بلوغ، مدنظر باشد. اگرچه پیشرفت بلوغ خودبه‌خودی و محدود تا حدود ۳۰٪ در دختران مبتلا به TS رخ می‌دهد (۱۰٪/۴۵,X؛ ۴۰-۳۰٪/۴۵,X/۴۶,XXY) و حدود ۲٪ به منارک می‌رسند، اما اکثر زنان مبتلا به TS دچار نارسایی کامل تخمدان می‌شوند. بنابراین این تشخیص باید در تمامی زنانی که با

خصوصیات بالینی غالب (جدول ۲-۴۱۰)، در سنین مختلفی تشخیص داده می‌شود. TS پیش از تولد به صورت اتفاقی پس از نمونه‌برداری از پرزهای کوریونی یا آمنیوستز به سبب دلایل نامربوط مانند سن بالای مادر، تشخیص داده می‌شود (یافته‌های سونوگرافی پیش از تولد شامل افزایش ناحیه شفاف در گردن<sup>۱</sup> است). تشخیص TS پس از تولد باید در نوزادان و شیرخواران مؤثنی که دچار لنفوم، چین‌های گردنی، خط موی پایین یا نقایص سمت چپ قلبی هستند و در





شکل ۳-۴۱ تکامل جنسی. A. دستگاه ادراری - تناسلی داخلی. B. دستگاه تناسلی خارجی.

به مالفورمسیون‌های مادرزادی کلیوی و مجرای ادراری دچار هستند (۳۰٪)، در معرض خطر عفونت ادراری، فشارخون بالا و نفروکلکسینوز قرار دارند. فشارخون بالا می‌تواند مستقل از اختلالات قلبی و کلیوی رخ بدهد و باید همانند سایر افراد مبتلا به فشارخون بالای اسنشیل، پایش و درمان شود. بزرگ شدن کلیتوریس یا سایر شواهد نرینه‌سازی<sup>۱</sup> بیانگر وجود حضور مخفیانهٔ قسمت‌هایی از کروموزوم Y بوده و با افزایش خطر گنادوبلاستوما مرتبط است. ارزیابی منظم عملکرد تیروئید، وزن، وضعیت دندان‌ها، شنوایی، گفتار، بینایی و مسایل آموزشی باید طی دوران کودکی انجام شود. اوتیت مدیا و بیماری‌های گوش میانی در کودکی شایع هستند (۸۵-۵۰٪)، و شیوع از دست دادن شنوایی حسی - عصبی با افزایش سن، بیش‌تر می‌شود (۹۰-۷۰٪). هاپوتیروئیدی خودایمن (۳۰-۱۵٪) می‌تواند در کودکی رخ دهد ولی میانگین سن بروز آن در دهه‌ی سوم زندگی است. مشاوره در مورد مسائل مرتبط با

آمنوره اولیه یا ثانویه و سطوح افزایش‌یافته‌ی گنادوتروپین‌ها مراجعه می‌کنند، مدنظر باشد.

### درمان سندرم توتنر

مدیریت دختران و زنان مبتلا به TS به علت تعداد ارگان‌های بالقوه درگیر، نیازمند یک راهبرد چند رشته‌ای است. ارزیابی‌های دقیق قلبی و کلیوی باید در هنگام تشخیص انجام شود. افراد مبتلا به نقایص مادرزادی قلبی (CHD) (۳۰٪) (دریچه آئورت دولتی، ۵۰-۳۰٪؛ کوآرکتاسیون آئورت، ۳۰٪؛ اتساع ریشه آئورت، ۵٪) نیازمند پیگیری بلندمدت توسط یک متخصص با تجربه‌ی قلب، پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی برای انجام جراحی یا اعمال دندان‌پزشکی و تصویربرداری دوره‌ای با MRI از نظر ابعاد ریشه‌ی آئورت هستند. اتساع پیش‌روندهٔ ریشهٔ آئورت با خطر دایسکشن آئورت مرتبط است. افرادی که

متغیر باشد. برخی دارای فنوتیپ غالب مؤنث همراه با خصوصیات پیکری TS، گندهای خطی و ساختارهای مولرین هستند و به صورت یک فرد مبتلا به TS با یک کروموزوم Y درمان می‌شوند. اکثر افراد ۴۵,X/۴۶,XY فنوتیپ مذکر و بیضه دارند و تشخیص به صورت اتفاقی پس از آمینوسنتز یا طی بررسی‌های ناباروری مشخص می‌شود. در عمل، اکثر نوزادانی که برای بررسی ارجاع داده می‌شوند، دستگاه تناسلی غیرمعمول و صفات بدنی متغیر دارند. مدیریت این بیماری پیچیده بوده و باید شخصی‌سازی شود. در صورتی که ساختارهای رحمی حاضر و گندها داخل شکم باشند و تکامل آلت تناسلی مردانه ناکامل باشد، اغلب جنسیت مؤنث در تربیت فرد منظور می‌شود. معمولاً در چنین شرایطی، برای جلوگیری از ترشح بیش‌تر آندروژن در هنگام بلوغ و جلوگیری از خطر گنادوبلاستوما (تا ۲۵٪)، گنادکتومی انجام می‌شود. معمولاً افرادی که به عنوان مذکر، تربیت شده و پرورش می‌یابند به جراحی بازسازی برای هاپیوسپادیاس نیاز دارند و در صورتی که نتوان گندها را به داخل کیسه بیضه پایین آورد، برداشتن گندهای خطی یا دچار دیسژنزی هم ضروری است. بیضه‌های داخل کیسه بیضه قابل حفظ کردن است ولی معاینه منظم از نظر ایجاد تومور و سونوگرافی در هنگام بلوغ ضروری است. در نوجوانی بیوپسی از نظر کارسینوم درجا توصیه می‌شود و ممکن است مکمل تستوسترون برای حمایت از آندروژنیزه کردن در هنگام بلوغ یا در صورت پایین بودن تستوسترون در فرد بزرگسال، لازم باشد. پتانسیل رشد قدی معمولاً تضعیف شده است؛ برخی کودکان با استفاده از پروتکل TS، هورمون رشد نوترکیب دریافت می‌کنند. غربالگری برای خصوصیات قلبی، کلیوی و دیگر خصوصیات TS باید مدنظر باشد و برای خانواده و افراد جوان حمایت روانی فراهم شود.

### DSD تخمدانی - بیضه‌ای

DSD تخمدانی - بیضه‌ای (که قبلاً هرمافرودیسیم واقعی خوانده می‌شد) هنگامی رخ می‌دهد که هم تخمدان و هم بیضه (یا هنگامی که یک تخمدان - بیضه<sup>۱</sup>) در یک فرد یافت شود. اکثر افراد دارای این تشخیص به خصوص در

رشد و بارداری در بلندمدت، باید انجام شود. گروه‌های حمایت از بیمار در سراسر جهان فعال هستند و نقش با ارزشی ایفا می‌کنند.

قامت کوتاه می‌تواند برای برخی دختران منشأ نگرانی باشد، زیرا در صورت عدم درمان قد نهایی در افراد مبتلا به TS غیرموزائیکی ۴۵,X، ندرتاً از ۱۵۰ cm فراتر می‌رود. هورمون رشد نوترکیب با دوز بالا سرعت رشد در کودکان مبتلا به TS را افزایش می‌دهد و گاه در کودکان بزرگ‌تر آن را با دوز پایین استروئید آنابولیک غیرآروماتیزه شونده‌ی اکساندرولن<sup>۱</sup> (تا ۰/۰۵mg/kg در روز) ترکیب می‌کنند. در هر صورت، افزایش نهایی قد اغلب حدود ۵-۱۰ cm است و ممکن است مشخص‌سازی پاسخ درمانی به رژیم‌ها مفید باشد. دخترانی که شواهدی از نارسایی تخمدان دارند، نیازمند جایگزینی استروژن برای القای تکامل پستان و رحم، حمایت از رشد و حفظ معدنی شدن استخوان هستند. امروزه اکثر پزشکان استروژن درمانی با دوز پایین (یک دهم تا یک هشتم دوز جایگزینی در بزرگسالان) را برای القای بلوغ در سن مناسب (حدود ۱۲ سال) شروع می‌کنند. دوز استروژن به تدریج زیاد می‌شود تا امکان رشد و تکامل در یک دوره‌ی ۲-۴ ساله را فراهم آورد. برای تنظیم خون‌ریزی ناشی از قطع دارو، بعداً پروژستین‌ها اضافه می‌شوند. برخی زنان مبتلا به TS، پس از اهدای تخمک و لقاح در آزمایشگاه (IVF)، حاملگی موفق داشته‌اند ولی این حاملگی‌ها پرخطر است و ارزیابی قلبی ضروری است. پیگیری بلندمدت زنان مبتلا به TS شامل نظارت دقیق بر جایگزینی هورمون و عملکرد تولیدمثلی، معدنی شدن استخوان، عملکرد قلبی و ابعاد ریشه‌ی آئورت، فشارخون، وزن و تحمل گلوکز، پروفایل کبدی و چربی، عملکرد تیروئید و شنوایی است. این خدمات توسط کلینیک‌های تخصصی TS در برخی مراکز ارائه می‌شود.

### موزائیسیم ۴۵,X/۴۶,XY

### (دیسژنزی گنادی مرکب)

فنوتیپ افراد دارای موزائیسیم ۴۵,X/۴۶,XY (که گاهی دیسژنزی گنادی مرکب<sup>۲</sup> خوانده می‌شود) می‌تواند بسیار

1- oxandrolone

2- mixed gonadal dysgenesis

3- ovotestis

ژن‌های پیش‌برنده بیضه (*SRY*, *SF1*, *CBX2*, *WT1*) *ARX*, *ATRX*, *GATA4*, *DHH*, *MAP3K1*, *SOX9* (DMRT) یا مضاعف شدن لکوس‌های کروموزومی حاوی ژن‌های «ضد بیضه» (نظیر *DAX1*, *WNT4/RSP01*) باشد (جدول ۳-۴۱۰). در بین این‌ها، به نظر می‌رسد حذف‌ها یا جهش‌های *SRY* و جهش‌های هتروزیگوت در *SF1* (*NR5A1*) شایع‌ترین‌ها باشند اما هنوز هم در مجموع مسئول کمتر از ۲۵٪ از موارد هستند. ممکن است خصوصیات بالینی مرتبط وجود داشته باشند که نمایانگر نقش‌های عملکردی اضافی این ژن‌ها است. برای مثال، اختلال عملکرد کلیه در بیمارانی دارای جهش‌های خاص *WT1* (سندرم‌های *Frasier* و *Denys-Drash*) و نارسایی اولیه آدرنال در بیماران دارای جهش‌های *SF1* دیده می‌شود و ناهنجاری‌های غضروفی شدید (دیسپلازی کمپوملیک)<sup>۱</sup> خصوصیت بالینی برجسته در جهش‌های *SOX9* است. سابقه خانوادگی DSD، نازایی یا یائسگی زودرس مهم است زیرا جهش در *SF1/NR5A1* می‌تواند از مادر و به صورت غالب و محدود به جنس به ارث برسد (که توارث وابسته به X را تقلید می‌کند). در بعضی موارد، ممکن است یک زن بعداً به علت اثر *SF1* بر تخمدان دچار نارسایی اولیه تخمدان شود. بیضه‌های داخل شکمی و دچار دیسژنری باید برای پیش‌گیری از بدخیمی برداشته شوند، و در صورتی که احساس شود هویت جنسی مؤنث تثبیت شده است، می‌توان از استروژن برای القای صفات ثانویه جنسی و رشد و تکامل رحم در فرد *۴۶,XY* که به عنوان یک فرد مؤنث پرورش یافته، استفاده کرد. سندرم بیضه غایب (محو‌شونده)<sup>۲</sup> (آنورکی دوطرفه)<sup>۳</sup> نمایانگر پسرفت بیضه طی رشد و تکامل است. علت این سندرم ناشناخته است ولی غیبت ساختارهای مولرینی نشانگر ترشح کافی AMT1 در اوایل زندگی داخل رحمی است. در اکثر موارد، آندروژنیزه کردن دستگاه تناسلی خارجی یا طبیعی یا اندکی مختل است (مثل آلت تناسلی کوچک، هایپوسپادیاس)، می‌توان به این افراد پروتزیهای بیضه‌ای پیشنهاد داد و باید در دوران نوجوانی آندروژن جایگزین دریافت کنند.

آفریقای تحت صحراء کاریوتیپ *۴۶,XX* دارند و با دستگاه تناسلی مبهم در هنگام تولد و یا با رشد و تکامل پستان و آلت تناسلی مذکر در هنگام بلوغ مشخص می‌شود. کاریوتیپ کایمری *۴۶,XX/۴۶,XY* شیوع کمتری داشته و دارای فنوتیپ متغیر است.

## اختلالات جنسیت‌گذاری و فنوتیپی

اختلالات جنسیت‌گذاری و فنوتیپی می‌تواند منجر به کاهش آندروژنیزه کردن در افراد با کاریوتیپ *۴۶,XY* (*XY*, *۴۶DSD*) یا افزایش آندروژنیزه کردن در افراد با کاریوتیپ *۴۶,XX* (*۴۶,XX DSD*) شود (جدول ۱-۴۱۰). این اختلالات طیفی از فنوتیپ‌ها از «*۴۶,XY* با فنوتیپ مؤنث» یا «*۴۶,XX* با فنوتیپ مذکر» تا افراد دارای دستگاه تناسلی غیرمعمول را پوشش می‌دهد.

### *۴۶,XY DSD*

آندروژنیزه شدن کمتر از حد در جنین *۴۶,XY* (که قبلاً هرمافرودیسیم کاذب مذکر خوانده می‌شد) نمایانگر نقایصی در تولید یا عمل آندروژن است. این اختلال می‌تواند ناشی از اختلالات تکامل بیضه، نقایص سنتز آندروژن، یا مقاومت به تستوسترون و DHT باشد (جدول ۱-۴۱۰).

### اختلالات تکامل بیضه • دیسژنری بیضه‌ای دیسژنری

بیضه‌ای خالص (یا کامل) (سندرم *Swyer*) با گنادهای خطی، ساختارهای مولرینی (به علت عدم کفایت ترشح AMH/MIS) و غیبت کامل آندروژنیزه شدن همراه است. افراد دارای فنوتیپ مؤنث که به این اختلال مبتلا هستند اغلب به علت نبود رشد و تکامل حین بلوغ مراجعه کرده و کاریوتیپ *۴۶,XY* در آنها مشخص می‌شود. در سرم استروئیدهای جنسی، AMH/MIS و inhibin B پایین بوده و LH و FSH افزایش یافته است. ممکن است بیماران مبتلا به دیسژنری گنادی نسبی (بیضه‌های دیسژنتیک)، MIS کافی برای سرکوب رحم و تستوسترون کافی برای آندروژنیزه کردن نسبی تولید کند و در نتیجه معمولاً در با دستگاه تناسلی غیرمعمول در نوزادان تظاهر می‌کند. دیسژنری گنادی می‌تواند ناشی از جهش‌ها یا حذف‌ها در

1- campomelic dysplasia

2- Vanishing

3- bilateral anorchia

جهش‌ها در CYP17 به طور انتخابی فعالیت ۱۷ $\alpha$ -و ۱۷ $\beta$ -لیاز را بدون تغییر فعالیت ۱۷ $\alpha$ -هیدروکسیلاز، مختل می‌کنند و منجر به آندروژنیزه کردن کمتر از حد بدون مینرالوکورتیکوئید اضافی و فشارخون بالا می‌شوند. اختلال در کوآنزیم سیتوکروم *b5* (*CYB5A*) چند آنزیم تولیدکننده استروژن را تحت تأثیر قرار داده و منجر به مختل شدن آندروژنیزه کردن و یک الگوی بیوشیمیایی از کمبود مشخص و مرکب ۲۱-هیدروکسیلاز و ۱۷ $\alpha$ -هیدروکسیلاز می‌شود که گاه با ناهنجاری‌های اسکلت همراه است (Antley-Bixler) (*cranosynostosis*). نقایص ۱۷ $\beta$ -هیدروکسی استروئید دهیدروژناز تیپ ۳ (*HSD17 $\beta$ 3*) و ۵ $\alpha$ -ردوکتاز تیپ ۲ (*SRD5A2*) به ترتیب با سنتر تستوسترون و DHT تداخل ایجاد می‌کند. این شرایط با آندروژنیزه کردن اندک یا نبود کامل آن در رحم مشخص می‌شوند، ولی تکامل اندکی در آلت می‌تواند در نوجوانی به علت عمل سایر ایزوفرم‌های آنزیم، رخ دهد. افراد دارای کمبود ۵ $\alpha$ -ردوکتاز تیپ ۲ ساختارهای ولفین طبیعی دارند و معمولاً بافت پستان آنها تکامل نمی‌یابد. در هنگام بلوغ، علی‌رغم کمبود DHT، افزایش تستوسترون باعث القای توده‌ی عضلانی و سایر صفات مردانه می‌شود. در برخی افراد در هنگام بلوغ، علی‌رغم کمبود DHT، افزایش تستوسترون باعث القا توده‌ی عضلانی و سایر خصوصیات مردانه می‌شود. برخی افراد در هنگام بلوغ جنسیت را از مؤنث به مذکر عوض می‌کنند بنابراین، مدیریت این اختلال چالش‌برانگیز است. کرم DHT می‌تواند رشد آلت در افرادی که به عنوان مذکر پرورش می‌یابند را بهبود بخشد. گنادکتومی قبل از نوجوانی و جایگزینی استروژن پس از بلوغ را می‌توان در افرادی که به عنوان مؤنث پرورش می‌یابند و هویت مؤنث دارند، به کار برد. اختلال مسیرهای جایگزین برای تولید DHT جنینی - مؤنث نیز ممکن است با ۴۶,XY DSD (AKRIC2/AKRIC4) بروز کند.

### اختلالات عملکرد آندروژن

• سندرم عدم حساسیت به آندروژن جهش در گیرنده‌ی آندروژن باعث مقاومت به عمل آندروژن (تستوسترون و DHT) یا سندرم عدم حساسیت به آندروژن (*AIS*) می‌شود. AIS طیفی از اختلالات است که حداقل ۱ نفر در هر ۱۰۰۰۰۰ فرد

**اختلالات سنتر آندروژن** نقایص در مسیری که سنتر آندروژن را تنظیم می‌کند (شکل ۴-۴۱۰) منجر به آندروژنیزه شدن کمتر از حد در جنین ۴۶,XY می‌شود (جدول ۱-۴۱۰). پسرفت مولرینی به علت حفظ عملکرد سلول‌های سرتولی بدون تغییر باقی می‌ماند. اکثر این اختلالات می‌توانند با طیفی از فنوتیپ‌های تناسلی، از دستگاه تناسلی خارجی مؤنث تنبیک یا کلیتورومگالی در شرایط شدیدتر تا هایپوسپادیاس آلتی - کیسه‌ی بیضه‌ای یا یک آلت کوچک در دیگران، ظاهر کنند.

گیرنده LH جهش در گیرنده‌ی LH (*LHCGR*) به علت اختلال عملکرد گنادوتروپین جفتی انسان در رحم و LH در اواخر حاملگی و طی دوره‌ی نوزادی، باعث هایپوپلازی سلول‌های لیدیگ و کمبود آندروژن می‌شود، در نتیجه سنتر تستوسترون و DHT برای آندروژنیزه کردن کامل ناکافی است.

مسیرهای آنزیم تولیدکننده استروژن - جهش در پروتئین تنظیمی حاد تولیدکننده استروژن (*STAR*) و *CYP11A1*، هر دو مسیر تولیدکننده استروژن در آدرنال و گناد را تحت تأثیر قرار می‌دهد (شکل ۴-۴۱۰) (فصل ۴۰۶). معمولاً افراد مبتلا (۴۶,XY) نارسایی آدرنال تلف‌کنندگی نمک شدید و با شروع زودرس و فنوتیپ مؤنث دارند، هرچند واریانت‌هایی با شروع دیرتر و نارسایی خفیف‌تر هم گزارش شده‌اند. نقایص ۳ $\beta$ -هیدروکسی استروئید دهیدروژناز تیپ ۲ (*HSD3 $\beta$ 2*) هم باعث نارسایی آدرنال در موارد شدید می‌شود، اما تجمع دی‌هیدروآپی آندروستن دیون (*DHEA*) اثر آندروژنیزه‌کننده خفیفی دارد که منجر به دستگاه تناسلی مبهم یا هایپوسپادیاس می‌شود. از دست رفتن نمک در بسیاری، ولی نه همه‌ی موارد، رخ می‌دهد. بیماران مبتلا به CAH ناشی از کمبود ۱۷ $\alpha$ -هیدروکسیلاز (*CYP17*) آندروژنیزه شدن متغیر داشته و به علت اثر قوی حفظ‌کنندگی نمک کورتیکواسترون و ۱۱ - دئوکسی کورتیکواسترون دچار فشارخون بالا و هایپوکالمی می‌شوند. افرادی که به‌طور کامل عملکرد ۱۷ $\alpha$ -هیدروکسیلاز در آنها از دست می‌رود، اغلب به صورت افرادی با فنوتیپ مؤنث ظهور می‌کنند که در ورود به بلوغ شکست می‌خورند، دارای بیضه‌ی اینگوینال هستند و در نوجوانی دچار افزایش فشارخون می‌شوند. برخی



جدول ۳-۴۱ علل ژنتیکی برگزیده مسبب اختلالات تکامل جنسی (DSD) ۴۶,XY					
ژن	توارث	گناد	رحم	اندام تناسلی خارجی	خصوصیات مرتبط
اختلالات تکامل بیضه					
WT1	AD	بیضه دیسژنتیک	+/-	مؤنث یا مبهم	تومور ویلمز، ناهنجاری‌های کلیوی، تومورهای گنادی (سندرم‌های WAGA، Denys-Drass و فریزر)
CBX2	AD	تخمندان	+	مؤنث	
SF1	AR/AD(SL)	بیضه دیسژنتیک / اختلال عملکرد سلول لیدیگ	+/-	مؤنث یا مبهم	نارسایی اولیه آدرنال، نارسایی اولیه تخمدان در خویسانندان مؤنث (۴۶,XX)
SRX	Y	بیضه دیسژنتیک - یا تخمدان - بیضه	+/-	مؤنث یا مبهم	
SOX9	AD	بیضه دیسژنتیک - یا تخمدان - بیضه	+/-	مؤنث یا مبهم	دیسپلازی Campomelic
MAP3K1	AD(SL)	بیضه دیسژنتیک	+/-	مؤنث یا مبهم	
DHH	AR	بیضه دیسژنتیک	+	مؤنث	نوروپاتی مینی فاسیکولار
GATA4	AD	بیضه دیسژنتیک	-	مبهم یا مذکر	بیماری مادرزادی قلب
ATRX	X	بیضه دیسژنتیک	-	مؤنث یا مبهم	$\alpha$ تالاسمی، تأخیر تکاملی
ARX	X	بیضه دیسژنتیک	-	مذکر یا مبهم	تأخیر تکاملی؛ لیزنسفال
MAMLD1	X	بیضه دیسژنتیک / اختلال عملکرد سلول لیدیگ	-	هایپوسپادیاس	واسته به X

ژن	توارث	گناد	رحم	اندام تناسلی خارجی	خصوصیات مرتبط
MAMLD1	X	بیضه دیسژنتیک / اختلال عملکرد سلول لیدیک	-	هایپوسیادیاس	
DAX1	dupXp21	بیضه دیسژنتیک	+/-	مؤنث یا مبهم	
WNT4/RSP01	dup1p35	بیضه دیسژنتیک	+	مبهم	
اختلالات سنتر آندروژن					
LHR	AR	بیضه	-	مؤنث، مبهم یا آلت کوچک	هیپوبلازی سلول لیدیک
DHCR7	AR	بیضه	-	متغیر	سسندرم Smith-Lemli-Optiz
StAR	AR	بیضه	-	مؤنث یا مبهم	چهره‌ی خشن، سین‌داکتیلی انگشت دوم به سوم با، اختلال رشد، تأخیر تکاملی، ناهنجاری‌های قلبی و احشایی
CYP11A1	AR	بیضه	-	مبهم	هایپر بلازی لیپوئید مادرزادی آدرنال (نارسای اولیه آدرنال)
HD3B2	AR	بیضه	-	مبهم	نارسای اولیه آدرنال CAH، نارسای اولیه آدرنال ± از دست دادن نیمک، آندروژنیزه شدن نسبی به علت ↑ DHEA

علل ژنتیکی برگزیده مسبب اختلالات تکامل جنسی (DSD) ۴۶,XY (ادامه)						جدول ۳-۴۱۰
ژن	توارث	گناد	رحم	اندام تناسلی خارجی	خصوصیات مرتبط	
CYP17	AR	بیضه	-	مؤنث یا مبهم	CAH، فشارخون بالا به علت کورتیکواسترون و ۱۱-دئوکسی کورتیکواسترون ↑، به جز در کمبود ۲۰و۱۷-لیاز ایزوله	
CYB5A	AR	بیضه	-	مبهم	کمبود ۲۰و۱۷-لیاز ایزوله‌ی آشکار؛ مت هموگلوبینی	
POR	AR	بیضه	-	مبهم یا مذکر	خصوصیات مرکب کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز کمبود ۱۷α-هیدروکسیلاز / ۲۰و۱۷-لیاز، گاهی همراه با کرانیوسینوستوز Antley-Bixler	
HSD17B3	AR	بیضه	-	مؤنث یا مبهم	آندروژنیزه شدن نسبی در بلوغ، نسبت بالای آندروستن دیون به تستوسترون	
SRD5A2	AR	بیضه	-	مبهم یا آلت کوچک	آندروژنیزه شدن نسبی در بلوغ، نسبت به بالای تستوسترون به آندروستن دیون	
AKR1C (AKR1CA)	AR	بیضه	-	مؤنث یا مبهم	کاهش تولید DHT جنینی	

علل ژنتیکی برگزیده مسبب اختلالات تکامل جنسی (DSD) ۴۶,XY (ادامه)

جدول ۳-۴۱۰

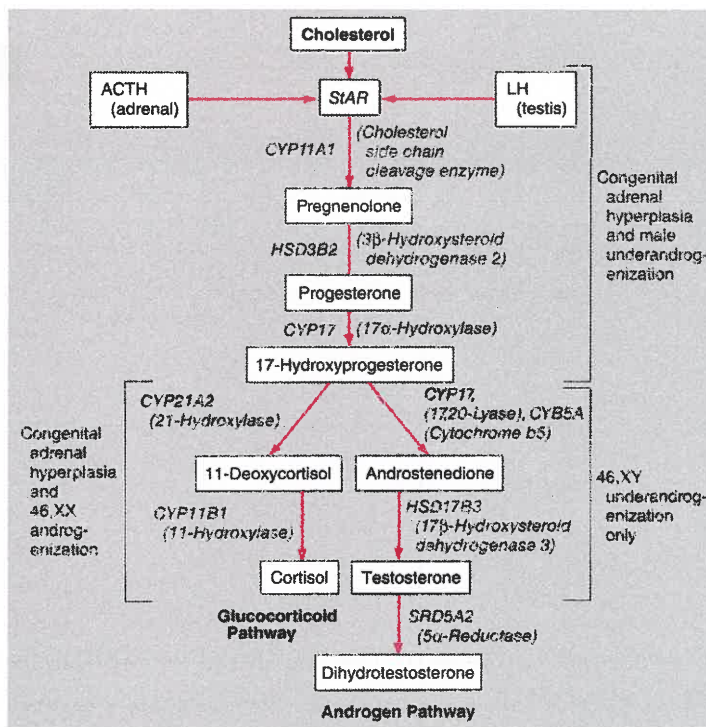
ژن	توارث	گناد	رحم	اندام تناسلی خارجی	خصوصیات مرتبط
اختلالات گیرنده آندروژن					
گیرنده آندروژن	X	بیضه	-	مؤنث، مبهم، آلت کوچک یا مذکر طبیعی	طیف فنوتیپی از سندرم عدم حساسیت کامل به آندروژن (اندام تناسلی خارجی مؤنث) و عدم حساسیت نسبی به آندروژن (مبهم) تا اندام تناسلی طبیعی مذکر و ناباروری

اختصارات: AD، غالب اتوزومی؛ AKR1C2، آلدو-کتودوکتاز خانواده ۱ عضو ۲؛ AR، مغلوب اتوزومی؛ ARX، همومثوباکس مرتبط با آریستالس، وابسته به X؛ ATRX،  $\alpha$  تالاسمی، عقب ماندگی ذهنی روی کروموزوم X؛ CAH، هایپرپلازی مادرزادی آدرنال؛ CBX2، همولوگ کروموباکس ۲؛ CYB5A، سیتوکروم b5 POR، ۱450 اکسید و ردوکتاز؛ CYP11A1، جداکننده ی زنجیره جانبی کلسترول؛ CYP17، ۱۷-هیدروکسیلاز و ۱۷ و ۲۰ لیاز؛ DAX1، هایپوپلازی مادرزادی آدرنال، وارونگی جنسی حساس به دوز روی کروموزوم X؛ ژن ۱؛ DHEA، دی هیدرواپی آندروسترون؛ DHCR7، استرول ۷ ردوکتاز؛ DHH، خارپشت صحرایی؛ GATA4، پروتئین ۴ متصل شونده به GATA؛ HSD17B3، ۱۷ $\beta$ -هیدروکسی استروئید دهیدروژناز نوع ۳؛ HSD3B2، ۳ $\beta$ -هیدروکسی استروئید دهیدروژناز نوع ۲؛ LHR، گیرنده ی LH؛ MAP3K1، پروتئین کیناز کیناز ۱ فعال شده توسط میتوژن؛ SF1، فاکتور استروئیدوژنیک ۱؛ SL، محدود به جنس؛ SOX9، ژن ۹ جعبه HNG مرتبط با SRY؛ SRD5A2، ۵-ردوکتاز نوع ۲؛ SRY، ژن مرتبط با جنس روی کروموزوم Y؛ StAR، پروتئین تنظیم حاد استروئیدوژنیک؛ WAGR، تومور ویلمز، فقدان عنبیه، ناهنجاری های ادراری - تناسلی، و عقب ماندگی ذهنی؛ WNT4، جایگاه ۴ الحاق ویروس در تومور پستانداری موش نوع wingless؛ WT1، ژن ۱ مربوط به تومور ویلمز.

فتق اینگوینال (حاوی بیضه ها) در کودکی یا با آمنوره اولیه در اواخر نوجوانی مراجعه می کنند. گاهی به دخترانی که در کودکی تشخیص داده می شوند، گنادکتومی پیشنهاد می شود (زیرا خطر پایین برای بدخیمی وجود دارد) و استروژن جایگزین تجویز می گردد. به صورت جایگزین می تواند گنادها را تا تکمیل تکامل پستان در محل باقی گذاشت و سپس به خاطر خطر تومور آنها را برداشت. برخی بالغین با AIS کامل گنادکتومی را رد می کنند، اما باید در مورد خطر بدخیمی برای آنها مشاوره انجام شود، به خصوص زیرا در حال حاضر شناسایی زودهنگام تغییرات پیش بدخیمی با تصویربرداری و شاخص های شیمیایی امکان پذیر نیست. استفاده از

۴۶,XY را تحت تأثیر قرار می دهد. از آنجا که گیرنده ی آندروژن وابسته به X است، اگر مادر حامل جهش باشد تنها فرزندان ۴۶,XY متأثر می شوند. افراد XY با AIS کامل (قبلاً سندرم زنانه شدن بیضه<sup>۱</sup> خوانده می شد) فنوتیپ مؤنث، تکامل طبیعی پستان (به علت آروماتیزه شدن تستوسترون)، واژن کوتاه و بدون رحم (به علت تولید طبیعی MIS)، موهای زیر بغل و پوبیس پراکنده و هویت و رفتار جنسی مؤنث دارند. سطح گنادوتروپین ها و تستوسترون ها می تواند پایین، طبیعی یا بالا باشد که به میزان مقاومت به آندروژن و مشارکت استرادیول به مهار بازخوردی محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - گناد بستگی دارد. سطح AMH/MIS در کودکی طبیعی یا بالا است. اکثر بیماران با





**شکل ۴-۴۱۰** نمای ساده شده از مسیرهای سنتز آندروژن و گلوکوکورتیکوئید. نقایص *CYP11B1* و *CYP21A2* موجب انحراف پیش‌سازهای استروئیدی به مسیر آندروژن و آندروژنیزه شدن جنین ۴۶,XX می‌شود. تستوسترون در سلول‌های لیدیک بیضه ساخته می‌شود و در محیط به دی‌هیدروتستوسترون تبدیل می‌گردد. نقایص آنزیم‌های درگیر در سنتز آندروژن موجب آندروژنیزه شدن کمتر از حد در جنین ۴۶,XY می‌شود. StAR پروتئین تنظیمی حاد تولید استروئید.

حدّ شدیدتر، با بزرگ شدن کلیتوریس و ادغام لایبها تظاهر یافته و ممکن است به عنوان مؤنث رشد یابند. مدیریت جراحی و روانی این بیماران پیچیده است و به مشارکت فعال والدین و بیمار در مراحل مناسب رشد و تکامل نیاز دارد. آروسپرمی و نازایی مرتبط با مرد نیز در ارتباط با جهش‌های از دست دادن عملکرد خفیف در گیرنده‌ی آندروژن توصیف شده‌اند.

### نمایش اختلالات مؤثر بر فرد مذکر ۴۶,XY

سندرم مجرای مولرین پایا<sup>۱</sup> به معنی وجود رحم در فردی است که از سایر جهات فنوتیپ مذکر دارد. این حالت می‌تواند ناشی از جهش‌ها در AMH یا گیرنده‌ی آن (AMHR2) باشد. ممکن است رحم برداشته شود، اما فقط در صورتی که

متسع‌کننده‌های تدریجی در نوجوانی معمولاً برای اتساع واژن جهت رابطه جنسی کافی است.

**AIS** نسبی (سندرم Reifenstein) ناشی از جهش گیرنده آندروژن است که فعالیت اندکی در آن حفظ می‌شود. بیماران اغلب در شیرخوارگی با هایپوسپادیاس آلتی - کیسه‌ی بیضه‌ای و بیضه‌های کوچک نزول نکرده و با ژنیکوماستی در زمان بلوغ مشخص می‌شوند. آنهایی که به عنوان مذکر رشد می‌یابند، معمولاً نیازمند ترمیم هایپوسپادیاس در کودکی بوده و ممکن است به جراحی برای کاهش حجم پستان در نوجوانی نیاز داشته باشند. برخی پسران به صورت خودبه‌خودی وارد بلوغ می‌شوند. تستوسترون با دوز بالا برای حمایت از رشد و تکامل در صورت عدم رخداد بلوغ، داده شده است ولی داده‌های بلندمدت محدود هستند. بیماران با آندروژنیزاسیون کمتر از

علت CAH است (فصل ۴۰۶). بروز آن بین ۱ در ۱۰۰۰۰ و ۱ در ۱۵۰۰۰ است و شایع‌ترین علت آندروژنیزاسیون در افراد مؤنث کروموزومی ۴۶,XX است (جدول ۴-۴۱۰). افراد مبتلا، برای جهش‌های شدید در آنزیم ۲۱ هیدروکسیلاز (*CYP21A1*) هوموزیگوت یا هتروزیگوت مرکب هستند. این جهش باعث سد شدن سنتز گلوکوکورتیکوئید و مینرالوکورتیکوئید آدرنال، افزایش ۱۷-هیدروکسی پروژسترون و انحراف<sup>۲</sup> پیش‌سازهای استروئید به مسیر سنتز آندروژن می‌شود (شکل ۴-۴۱۰). کمبود گلوکوکورتیکوئید باعث افزایش جبرانی در آدرنوکورتیکوتروپین (*ACTH*) شده، منجر به هایپرپلازی آدرنال و سنتز اضافی پیش‌سازهای استروئیدی قبل از سد آنزیمی می‌شود. افزایش تولید آندروژن در رحم منجر به آندروژنیزه شدن جنین ۴۶,XX در سه ماهه اول می‌شود. در هنگام تولد دستگاه تناسلی مبهم با درجات متغیر از بزرگ شدن کلیتوریس و ادغام لایبایا دیده می‌شود. تولید آندروژن اضافی منجر به بلوغ نابه‌هنگام و مستقل از گنادوتروپین در مردان دچار کمبود ۲۱-هیدروکسیلاز می‌شود.

شکل تلف‌کننده نمک از OHD-۲۱ ناشی از کمبود شدید و مرکب گلوکوکورتیکوئید و مینرالوکورتیکوئید است. معمولاً بین روزهای ۵ و ۲۱ حیات، یک بحران از دست دادن نمک بروز می‌کند که یک رخداد تهدیدکننده‌ی حیات است و نیازمند احیای فوری با مایعات و درمان با استروئید می‌باشد. بنابراین، تشخیص OHD-۲۱ باید در هر کودک دارای دستگاه تناسلی غیرمعمول همراه با گنادهای غیرقابل لمس دوطرفه مدنظر باشد. افراد مذکر (۴۶,XY) مبتلا به OHD-۲۱ در هنگام تولد هیچ ناهنجاری تناسلی ندارند ولی به همان اندازه در معرض نارسایی آدرنال و بحران‌های از دست دادن نمک هستند.

افراد مؤنث به شکل کلاسیک و ساده‌ی نرینه‌ساز<sup>۱</sup> از OHD-۲۱ نیز با ابهام تناسلی بروز می‌کنند. بیوستتیز کورتیزول در آنها مختل است ولی نمک از دست نمی‌دهند. بیماران مبتلا به OHD-۲۱ غیرکلاسیک مقادیر طبیعی کورتیزول و آلدوسترون می‌سازند. این کار به قیمت ساخت مقادیر اضافی آندروژن انجام می‌شود. هیرسوتیسم (۶۰٪)،

آسیب به وازودفران و خون‌رسانی قابل اجتناب باشد. هایپوسپادیس ایزوله در حدود ۱ نفر در هر ۲۵۰ فرد مذکر رخ می‌دهد و معمولاً به روش جراحی ترمیم می‌شود. اکثر موارد ایدیوپاتیک هستند، اما شواهد هایپوسپادیس آلتی - کیسه‌ی بیضه‌ای، رشد و تکامل ضعیف آلت، و/یا کریپتورکیدیسم دوطرفه بررسی از نظر DSD زمینه‌ای (مانند دیسژنزی گنادی نسبی، نقص خفیف در عمل تستوسترون، یا حتی اشکال شدید CAH ۴۶,XX) را ضروری می‌سازد. بیضه‌ی نزول نکرده‌ی (کریپتورکیدیسم) یک طرفه بیش از ۳٪ پسران را در هنگام تولد متأثر می‌سازد. اگر بیضه تا سن ۹-۶ ماهگی نزول نکند باید عمل ارکیوپکسی<sup>۱</sup> را مدنظر قرار داد. کریپتورکیدیسم دوطرفه با شیوع کمتری رخ می‌دهد و باید شک به کمبود گنادوتروپین یا DSD را در پزشک برانگیزد. ممکن است گروه کوچکی از بیماران مبتلا به کریپتورکیدیسم دارای جهش در ژن شبه انسولین ۳ (*INS3*) با گیرنده‌ی آن LGR8 (که به نام *GREAT* هم شناخته می‌شود) باشند، که در نزول طبیعی بیضه ایفای نقش می‌کند. ارتباطات سندرمی و عقب‌ماندگی رشد داخل رحمی نیز به صورت نسبتاً شایع در ارتباط با اختلال عملکرد بیضه یا اختلال پاسخ‌دهی بافت هدف رخ می‌دهند، ولی علت زمینه‌ای بسیاری از این حالات ناشناخته است.

### ۴۶,XX DSD

آندروژنیزاسیون نامتناسب در جنین ۴۶,XX (که قبلاً هرمافرودیسیم کاذب مؤنث خوانده شد) زمانی رخ می‌دهد که گناد (تخمدان) حاوی بافت بیضه‌ای ترشح‌کننده‌ی آندروژن باشد یا مواجهه با آندروژن افزایش یابد که معمولاً از منشأ آدرنال است (جدول ۱-۴۱۰).

### DSD بیضه‌ای / تخمدانی - بیضه‌ای ۴۶,XX

در DSD بیضه‌ای ۴۶,XX، پس از جایجایی *SRY* مضاعف شدن *SOX9* یا نقص *RSPO1* (جدول ۴-۴۱۰)، بافت بیضه امکان رشد و تکامل می‌یابد.

### افزایش مواجهه با آندروژن - کمبود ۲۱-

هیدروکسیلاز (هایپرپلازی مادرزادی آدرنال) شکل کلاسیک کمبود ۲۱-هیدروکسیلاز (OHD-21) شایع‌ترین

1- orchiopexy

2- shunt

3- classic simple virilizing

جدول ۴-۴۱۰					
علل ژنتیکی برگزیده مسبب اختلالات تکامل جنسی (DSD) ۴۶.XY					
ژن	توارث	گناد	رحم	اندام تناسلی خارجی	خصوصیات مرتبط
DSD بیضه‌ای / تخمدانی - بیضه‌ای					
SRY	جایجایی	بیضه یا تخمدان - بیضه	-	مذکر یا مبهم	
SOX9	dup17q4	ناشناخته	-	مذکر یا مبهم	
RSP01	AR	بیضه یا تخمدان - بیضه	±	مذکر یا مبهم	هایپرکراتوز کف دست و پستان، کارسینوم سلول سنگفرشی در پوست.
WNT4	AR	بیضه یا تخمدان - بیضه	-	مذکر یا مبهم	سندرم SERKAL (دیسژنزی کلیوی، هایپوپلازی آدرنال و ریه)
افزایش سنتز آندروژن					
HSD3B2	AR	تخمدان	+	بزرگی کلیتوریس	CAH، نارسایی اولیه آدرنال، آندروژنیزه شدن خفیف به علت DHEA بالا
CYP21A2	AR	تخمدان	+	مبهم	CAH، گستره‌ی فئویتیکی از اشکال شدیداً تلف‌کننده‌ی نمک مرتبط با نارسایی آدرنال تا اشکال ساده‌ی نرینه‌ساز همراه با عملکرد جبران شده‌ی آدرنال، ۱۷-هیدروکسی پروژسترون بالا

علل ژنتیکی برگزیده مسبب اختلالات تکامل جنسی (DSD) ۴۶,XY (ادامه)

جدول ۴-۴۱۰

ژن	توارث	گناد	رحم	اندام تناسلی خارجی	خصوصیات مرتبط
POR	AR	تخمندان	+	میهم یا مؤنث	خصوصیات مکرر کمبود ۲۱-هیدروکسیلاز و کمبود $\alpha$ -۱۷-هیدروکسیلاز / ۱۷ و ۲۰ لیاز؛ گاهی در ارتباط با کرانیوسینوستوز Antley-Bixler
CYP11B1	AR	تخمندان	+	میهم	CAH، فشارخون بالا به علت بالا بودن ۱۱- $\beta$ هیدروکسی کورتیزول و ۱۱- $\beta$ هیدروکسی کورتیزون
CYP19	AR	تخمندان	+	میهم	نرینه سازی مادر طی حاملگی، فقدان رشد پستان در هنگام بلوغ
گیرنده گلوکوکورتیکوئید	AR	تخمندان	+	میهم	ACTH، ۱۷- $\beta$ هیدروکسی پروژسترون و کورتیزول بالا؛ شکست سرکوب دگزامتازون

**اختصارات:** ACTH، آدرنوکورتیکوتروپین؛ AR، مغلوب آتوزومی؛ CAH، هایپرپلازی مادرزادی آدرنال؛ CYP11B1،  $\beta$  ۱۱-هیدروکسیلاز؛ CYP19، آروماتاز؛ CYP21A2، ۲۱-هیدروکسیلاز؛ DHEA، دی هیدرواپی آندوسترون؛ HSD3B2،  $\beta$  ۳-هیدروکسی استروئید دهیدروژناز نوع ۲؛ POR، P450 اکسیدردوکتاز؛ RSPO1، R-spondine1؛ SOX9، ژن ۹ جعبه HMG مرتبط با SRY؛ SRY، ژن مرتبط با جنس روی کروموزوم Y.

اروپای شرقی است.

خصوصیات بیوشیمیایی OHD-۲۱ تلف کننده ی نمک حاد، شامل هایپوناترمی، هایپرکالمی، هایپوگلیسمی، کورتیزول و آلدوسترون پایین و نامتناسب و افزایش ۱۷-

اولیگومنوره (۵۰٪)، و آکنه (۳۰٪) شایع ترین تظاهرات هستند. این اختلال یکی از شایع ترین اختلالات مغلوب در انسان ها است، که بروز آن در حد ۱ در ۱۰۰ تا ۵۰۰ نفر در هر جمعیت و ۱ در ۲۷ نفر در یهودی های اشکنازی با نسب



توجه به سبک زندگی، سن و عواملی مانند تمایل به بهینه‌سازی باروری تغییر می‌کند. هیدروکورتیزون رویکردی مفید باقی می‌ماند، ولی ممکن است درمان با پردنیزولون در شب مهار کامل‌تری از ACTH را فراهم سازد. دوزهای استروئید باید براساس نیازهای فردی تنظیم شود، زیرا درمان بیش از حد می‌تواند به صفات شبه کوشینگ یا تروژنیک، شامل افزایش وزن، مقاومت به انسولین، افزایش فشارخون و استئوپنی منجر شود. از آنجا که دگزامتازون طولانی‌اثر است، دادن آن در شب برای سرکوب ACTH کاربردی است اما معمولاً با اثرات جانبی همراه است که هیدروکورتیزون و پردنیزولون را برای اکثر بیماران، ترجیح می‌سازد. ممکن است آندروستن دیون و تستوسترون به عنوان شاخص‌های کنترل بلندمدت کاربردی باشند، نوسان این هورمون‌ها کمتر از ۱۷- هیدروکسی پروژسترون است. معمولاً در بزرگسالی نیاز به مینرالوکورتیکوئیدها کاهش می‌یابد و برای اجتناب از فشارخون بالا باید دوزهای آن را در بالغین مورد ارزیابی مجدد و کاهش قرار داد. در موارد بسیار شدید، آدرنالکتومی توصیه شده است که موجب تحمیل خطرهای جراحی و نارسایی کامل آدرنال می‌شود.

دخترانی که به علت 21-OHD کلاسیک تحت آندروژنیزاسیون چشمگیر تناسلی قرار گرفته‌اند، معمولاً تحت عمل بازسازی واژن و گاهی کوچک کردن کلیتوریس (با حفظ گلانس و عصب‌دهی آن) قرار می‌گیرند، ولی زمان مطلوب برای انجام این اقدامات، و نیز نیازمندی به توانایی رسیدن به ارگانسیم در بلندمدت تحت تأثیر قرار می‌گیرد، البته نتایج بلندمدت تکنیک‌های جدید هنوز مشخص نشده است. اطلاعات کامل در مورد تمام گزینه‌ها باید برای بیمار فراهم شود. اگر جراحی در شیرخوارگی انجام شود، ممکن است انجام جراحی مجدد یا اتساع منظم واژن در جوانی یا بزرگسالی مورد نیاز باشد و حمایت روانی و مشاوره جنسی - روانی بلندمدت برای این افراد مناسب خواهد بود. بیماران مبتلا به ۲۱-OHD مکرراً دچار تخمدان‌های پلی‌کیستیک می‌شوند و به خصوص در صورت کنترل ضعیف، باروری کاهش یافته دارند. با کنترل متابولیک مناسب، باروری در ۶۰-۹۰٪ زنان حاصل می‌شود، ولی تحریک تخمدان (یا حتی آدرنالکتومی)

هیدروکسی پروژسترون، ACTH و فعالیت رنین پلاسما است. امروزه در بسیاری مراکز، تشخیص 21-OHD کلاسیک قبل از علامت‌دار شدن، از طریق تست‌های غربالگری نوزادی برای ۱۷- هیدروکسی پروژسترون افزایش یافته انجام می‌شود. در اکثر موارد، ۱۷- هیدروکسی پروژسترون به طور مشخصی افزایش یافته است. در بالغین، تحریک ACTH ( $0.25\text{mg}$  کوزینتروپین IV) همراه با ارزیابی ۱۷- هیدروکسی پروژسترون در ۰ و ۳۰ دقیقه می‌تواند در شناسایی ۲۱-OHD غیرکلاسیک و هتروزیگوت‌ها ثمربخش باشد (فصل ۴۰۶).

### درمان هاپیرپلازی مادرزادی آدرنال

بحران‌های حاد از دست دادن نمک نیازمند احیای مایعات، هیدروکورتیزون IV، و اصلاح هاپیرگلیسمی است. پس از تثبیت وضعیت بیمار، باید برای اصلاح کمبود کورتیزول و مهار تحریک ACTH گلوکوکورتیکوئید تجویز شود. این اقدام از مردانه شدن بیش‌تر، بلوغ سریع استخوانی و ایجاد تخمدان‌های پلی‌کیستیک جلوگیری می‌کند. معمولاً هیدروکورتیزون ( $15\text{mg}/\text{m}^2$  - ۱۰ در روز در سه دوز منقسم) در کودکی استفاده می‌شود که هدف مهار نسبی ۱۷- هیدروکسی پروژسترون ( $100\text{ ng/dL}$  تا  $<1000\text{ ng/dL}$ ) است. هدف درمان استفاده از پایین‌ترین دوز گلوکوکورتیکوئید است که به میزان کافی تولید آندروژن آدرنال را بدون ایجاد نشانه‌های ناشی از گلوکوکورتیکوئید اضافی (نظیر اختلال رشد و چاقی) مهار می‌کند. حالات تلف‌کننده نمک با جایگزینی مینرالوکورتیکوئید درمان می‌شوند، معمولاً شیرخواران تا سال اول زندگی به مکمل نیازمند هستند. از فعالیت رنین پلاسما و الکترولیت‌ها برای پایش مینرالوکورتیکوئید استفاده می‌شود. برخی بیماران مبتلا به ۲۱-OHD نرینه‌سازی ساده نیز از مکمل‌های مینرالوکورتیکوئیدی سود می‌برند. باید به بیماران و والدین آن در مورد افزایش نیاز به استروئیدهای طی دوران بیماری و ناخوشی آموزش داده شود و بیماران باید سیستم‌های هشدار طبی را همراه خود داشته باشند.

درمان با استروئید برای نوجوانان مسن‌تر و بالغین با

اولیه که از سایر جهات فنوتیپ طبیعی دارند، مدنظر باشد. خصوصیات مرتبط شامل ناهنجاری ستون فقرات گردنی و (آژنزی) کلیوی می‌شود.

### ملاحظات جهانی

رویکرد به یک کودک یا نوجوان مبتلا به ابهام تناسلی یا یک DSD دیگر نیازمند حساسیت فرهنگی است زیرا مفهوم جنس<sup>۲</sup> و جنسیت<sup>۳</sup> بسیار متفاوت است. DSDهای ژنتیکی نادر می‌توانند در جمعیت‌های خاص با فراوانی بالاتری رخ دهند (مثل  $5\alpha$ -ردوکتاز تیپ ۲ در جمهوری دومینیک). اشکال متفاوت CAH تغییرات نژادی و جغرافیایی نیز دارند. در بسیاری از کشورها، ممکن است آزمون‌های بیوشیمیایی مناسب به راحتی در دسترس نباشد، و دسترسی به اشکال مناسب درمان و حمایت محدود باشد.



## اختلالات بیضه و

## دستگاه ۴۱۱

## تولیدمثلی مذکر

Shalender Bhasin, J. Larry Jameson

دستگاه تناسلی مذکر، تمایز جنسی، نرینه‌سازی و تغییرات هورمونی همراه با بلوغ، که نهایتاً منجر به اسپرماتوژنز و باروری می‌شود را تنظیم می‌کند. تحت کنترل هیپوفیز (هورمون لوتئینه‌کننده (LH) و هورمون محرک فولیکول [FSH]) سلول‌های لیدیگ بیضه تستوسترون تولید کرده و سلول‌های زایا برای انجام تقسیم، تمایز و بلوغ به اسپرم توسط سلول‌های سرتولی پرورش می‌یابند. طی تکامل رویانی، تستوسترون و دی‌هیدروتستوسترون (DHT) مجرای ولفین و نرینه‌سازی دستگاه تناسلی خارجی را القا می‌کنند. طی بلوغ، تستوسترون رشد پیکری و ایجاد صفات

ممکن است مورد نیاز باشد. باید از تجویز دگزامتازون در بارداری اجتناب کرد. ممکن است در مردانی با کنترل ضعیف OHD-۲۱، غدد آدرنال فرعی در بیضه ایجاد شود، این مردان در معرض خطر کاهش باروری هستند. درمان OHD-۲۱ پیش از تولد، توسط تجویز دگزامتازون به مادر هنوز تحت ارزیابی است. با این حال تا زمان دستیابی به روش‌های تشخیص در اوایل حاملگی، هر دو گروه جنین‌های بیمار و سالم با دگزامتازون مواجهه خواهند داشت، زیرا به طور ایده‌آل درمان قبل ۶ تا ۷ هفتگی آغاز می‌شود. اثرات طولانی‌مدت مواجهه با دگزامتازون بر تکامل جنین هنوز تحت بررسی است، و رهنمودهای کنونی اخذ رضایت کاملاً آگاهانه را پیش از درمان (با پروتکلی که به طور ایده‌آل امکان پیگیری بلندمدت تمام کودکان درمان شده را فراهم می‌آورد) توصیه می‌کنند. ممکن است تکنیک‌های جدیدتر نظیر آزمون DNA جنینی خارج از سلول به طور بالقوه درمان جنین‌های سالم را کاهش دهد. درمان سایر اشکال CAH شامل جایگزینی مینرالوکورتیکوئید و گلوکوکورتیکوئید در شرایط از دست‌دهنده‌ی نمک (مثل  $HSD3\beta2$ ,  $CYP11A1$ ,  $StAR$ ), سرکوب رابطه ACTH با گلوکوکورتیکوئیدها به اختلالات مرتبط با فشارخون بالا (مثل  $CYP17$ ,  $CYP11B1$ ), و جایگزینی مناسب هورمون‌های جنسی در نوجوانی و بزرگسالی (در صورت لزوم) می‌شود.

سایر علل افزایش تولید آندروژن در CAH می‌تواند به علت کمبود  $POR$ ،  $17\beta$ -هیدروکسیلاز ( $CYP11B1$ )، و  $3\beta$ -هیدروکسی استروئید دهیدروژناز تیپ ۱ ( $HSD3B2$ ) و نیز جهش در ژن‌های کدکننده‌ی آروماتاز ( $CYP19$ ) و گیرنده‌ی گلوکوکورتیکوئید، هم رخ می‌دهد. افزایش مواجهه با آندروژن در رحم می‌تواند به علت تومورهای نرینه‌ساز مادری و خوردن ترکیبات آندروژنی هم رخ دهد.

### سایر اختلالات مؤثر بر زنان ۴۶,XX

نبود مادرزادی واژن در ارتباط با آژنزی یا هایپوپلازی مولرین به عنوان بخشی از سندرم مایر - راکیتانسکی - کاستر - هاووز (MRKH)<sup>۱</sup> (ندرتاً به علت جهش‌های  $WNT4$ ) رخ می‌دهد. این تشخیص باید در زنانی با آمنوره

1- Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser Syndrome

2- sex

3- gender

ساختارهای مولرین (از جمله لوله فالوپ، رحم و بخش فوقانی واژن) می‌شود.

## تکامل طبیعی فرد مذکر طی بلوغ

اگرچه بلوغ عمدتاً به بالغ شدن محور تولیدمثلی و ایجاد صفات ثانویه جنسی اشاره دارد، اما شامل پاسخ هماهنگ سیستم‌های هورمونی متعدد از جمله محور هورمون رشد و غدهٔ آدرنال هم می‌شود (شکل ۱-۴۱۱). ایجاد صفات ثانویه جنسی با آدرنالک شروع می‌شود که معمولاً بین ۶ و ۸ سالگی و با شروع تولید مقادیر بیشتر آندروژن از زونار تیکولاریس در غدهٔ آدرنال همراه است. این ناحیه، محل اصلی تولید دی‌هیدرواپی آندروستن دیون (DHEA) است. فرایند بلوغ جنسی با فعال شدن محور هیپوتالاموس - هیپوفیز و تولید هورمون آزادکنندهٔ گنادوتروپین (GnRH) به میزان زیادی تسریع می‌شود. تولیدکنندهٔ ضربان GnRH در هیپوتالاموس در دوران جنینی و اوایل شیرخوارگی فعال است ولی تا زمان مراحل اولیه بلوغ توسط ترمز نورواندوکراین ناشی از اثرات مهاری گلوتامات،  $\gamma$  - آمینوبوتیریک اسید (GABA)، و پپتید عصبی Y، مهار می‌شود. اگرچه مسیرهایی که باعث فعال‌سازی مجدد تولیدکنندهٔ ضربان GnRH در آغاز بلوغ می‌شوند، مبهم بوده‌اند، شواهد روزافزون از نقش GPR45 حمایت می‌کنند. GPR45 یک گیرندهٔ جفت شده با پروتئین G است که به یک لیگاند درون‌زاد (کیسپتین)<sup>۲</sup> متصل می‌شود. افرادی که در GPR45 جهش یافته‌اند در ورود به بلوغ شکست می‌خورند. آزمایشات در پرمات‌ها نشان می‌دهد که انفوزیون لیگاند برای القای بلوغ زودرس کافی است. پیام‌رسانی کیسپتین نقش مهمی را در واسطه‌گری عمل بازخوردی استروئیدهای جنسی بر ترشح گنادوتروپین و در تنظیم سرعت بلوغ جنسی در زمان بلوغ ایفا می‌کند. لپتین (هورمونی که توسط سلول‌های چربی تولید می‌شود) نقش اجازه‌دهنده در شروع مجدد ترشح GnRH در شروع بلوغ دارد و افراد دچار نقص لپتین نیز در ورود به بلوغ شکست می‌خورند (فصل ۴۱۵c). هورمون سلول‌های چربی یعنی لپتین، هورمون گوارشی

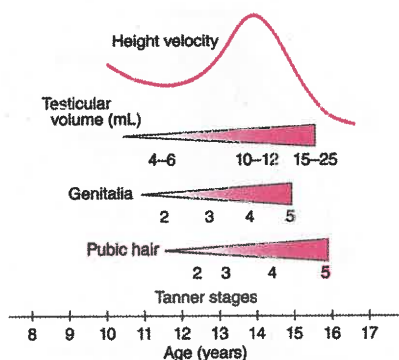
ثانویه جنسی را ارتقاء می‌دهد. در بالغین، تستوسترون برای اسپرماتوژنز، تحریک تمایل جنسی و عملکرد جنسی طبیعی، و حفظ توده‌ی عضلانی و استخوانی ضروری است. این فصل بر فیزیولوژی بیضه‌ها و اختلالات مرتبط با کاهش تولید آندروژن (که ممکن است ناشی از کمبود گنادوتروپین یا اختلال عملکرد اولیه بیضه باشد) تمرکز می‌کند. امروزه طیف متنوعی از فرمولاسیون‌های تستوسترون، جایگزینی فیزیولوژیک‌تر تستوسترون را ممکن می‌سازد. نازایی در حدود ۵٪ مردان رخ می‌دهد که به صورت روزافزونی با جایگزینی هورمون یا با استفاده از تکنیک‌های انتقال اسپرم قابل درمان است. برای توضیحات بیش‌تر در مورد اختلال عملکرد جنسی، اختلالات پروستات، و سرطان بیضه به ترتیب به فصول ۶۷، ۱۱۵ و ۱۱۶ رجوع کنید.

## تکامل و ساختار بیضه

پس از بیان آبشار ژنتیکی که با *SRY* (ژن مرتبط با جنس روی کروموزوم Y) آغاز می‌شود (فصل ۴۱۰)، بیضه جنینی از گناد تمایز نیافته ایجاد می‌گردد. *SRY* تمایز سلول‌های سرتولی را تحریک می‌کند که سلول‌های زایا را احاطه کرده و به همراه سلول‌های میوئید اطراف توبول‌ها، طناب‌های بیضه را (که بعداً به توبول‌های سمینیفروس تبدیل می‌شوند) ایجاد می‌کند. سلول‌های لیدیک و اندوتلیال جنینی از مزونفروس‌های مجاور به گناد مهاجرت می‌کنند ولی ممکن است از سلول‌های بینابینی که در بین طناب‌های بیضه قرار دارند نیز منشأ بگیرند. سلول‌های لیدیک تستوسترون تولید می‌کنند که از رشد و تمایز ساختارهای مجرای ولفین که به اپی‌دیدیم، واژدفران و سمینال ویکول تکامل می‌یابند، حمایت می‌کند. همچنین تستوسترون به DHT تبدیل می‌شود (پایین را ببینید) که تشکیل پروستات و دستگاه تناسلی خارجی مذکر (از جمله آلت، مجرای ادراری و اسکروتوم) را تحریک می‌کند. نزول بیضه از کانال اینگوئینال تا قسمتی توسط تولید فاکتور شبه انسولین ۳ (*INSL3*) توسط سلول‌های لیدیک کنترل می‌شود، که از طریق گیرنده‌ای به نام *Great*<sup>۱</sup> (گیرندهٔ جفت شده با پروتئین G مؤثر بر نزول بیضه) عمل می‌کند. سلول‌های سرتولی ماده مه‌ارکنندهٔ مولرین (MIS) می‌سازند که موجب پسرقت

1- G protein-coupled receptor affecting testis descent

2- kisspeptin



**شکل ۱-۴۱** وقایع بلوغ در افراد مذکر. درجات بلوغ جنسی در اندام تناسلی و موهای پوبیس به پنج مرحله تقسیم شده‌اند.

محصولات سلول سرتولی نظیر inhibin B بر سلول‌های سرتولی اثر می‌کند. inhibin B به صورت انتخابی FSH هیپوفیزی را مهار می‌کند. علی‌رغم وجود این مسیره‌های مشخص تنظیم‌شده‌ی سلول‌های لیدیگ و سرتولی، عملکرد بیضه در چندین سطح دستخوش ادغام شده است: GnRH هر دو گنادوتروپین را کنترل می‌کند؛ اسپرماتوژنز به سطوح بالای تستوسترون نیاز دارد؛ و برای عملکرد طبیعی بیضه اثرات متقابل پاراکرین متعدد بین سلول‌های سرتولی و لیدیگ ضروری هستند.

### سلول‌های لیدیگ: سنتز آندروژن

LH به گیرنده‌ی جفت شده با پروتئین G که هفت بار از غشا عبور می‌کند متصل می‌شود تا مسیر AMP حلقوی را فعال کند. تحریک گیرنده‌ی LH باعث القای پروتئین تنظیمی حاد استروئید (StAR) و در کنار آن چندین آنزیم تولیدکننده‌ی استروژن دخیل در سنتز آندروژن می‌شود. جهش گیرنده‌ی LH باعث هایپوپلازی یا آژنزی سلول‌های لیدیگ می‌شود که نشان‌دهنده‌ی اهمیت این مسیر برای رشد و تکامل و عملکرد سلول‌های لیدیگ است. فرایند محدودکننده‌ی سرعت در سنتز آندروژن، رساندن کلسترول به غشای داخلی میتوکندری توسط پروتئین StAR است. گیرنده‌ی محیطی بنزودیازپین (یک پروتئین متصل‌شونده به کلسترول) نیز یک تنظیم‌کننده‌ی حاد تولید استروژن در سلول‌های لیدیگ

گرلین، نوروپیتید Y و کیسپتین، پیام‌های منشأ گرفته از ذخایر انرژی و بافت‌های متابولیک را با مکانیسم‌هایی که زمان شروع بلوغ را از طریق تنظیم ترشح GnRH کنترل می‌کنند، ادغام می‌کنند. کمبود یا مازاد انرژی و استرس متابولیک با اختلال بلوغ تولیدمثلی و زمان‌بندی شروع بلوغ مرتبط هستند.

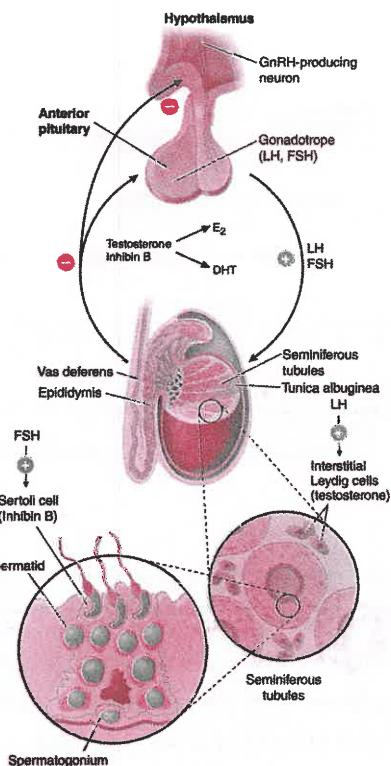
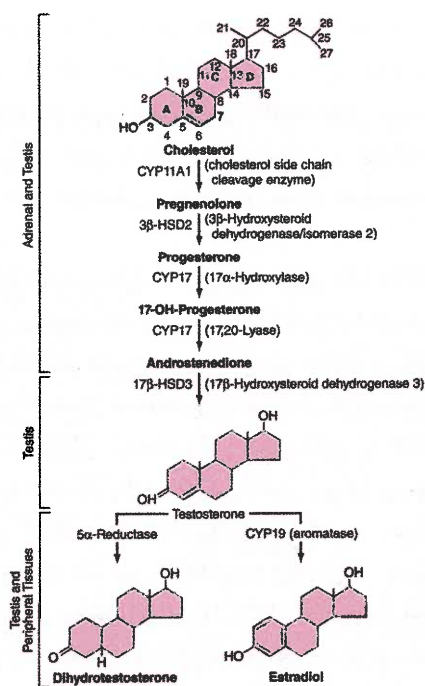
مراحل اولیه‌ی بلوغ با افزایش شبانه‌ی LH و FSH مشخص می‌شوند. رشد بیضه‌ها، معمولاً اولین نشانه‌ی بلوغ است که نمایانگر افزایش حجم توبول‌های سمینر می‌باشد. سطوح بالارونده‌ی تستوسترون صدا را بم کرده و رشد عضلات را افزایش می‌دهد. تبدیل تستوسترون به DHT موجب رشد دستگاه تناسلی خارجی و موی پوبیک می‌شود. همچنین DHT رشد موی صورت و پروستات را تحریک کرده و پسرفت خط موی گیجگاهی را آغاز می‌کند. جهش رشد در حجم بیضه‌ای در حدود ۱۰-۱۲ mL رخ می‌دهد. هورمون رشد در اوایل بلوغ افزایش می‌یابد که تا قسمتی ناشی از تحریک به علت افزایش استروئیدهای گنادی است. GH سطح فاکتور رشد شبه انسولین I (IGF-I) را بالا می‌برد که رشد خطی استخوان را زیاد می‌کند. مواجهه‌ی طول کشیده با استروئیدهای گنادی (عمدتاً استرادیول) در بلوغ، نهایتاً باعث بسته شدن اپی‌فیزها شده و رشد استخوانی بیش‌تر را محدود می‌کند.

### تنظیم عملکرد بیضه

#### تنظیم محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - بیضه در مرد بالغ

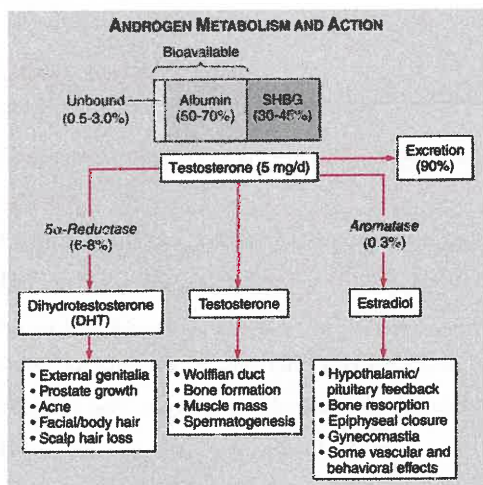
GnRH هیپوتالاموسی، تنظیم گنادوتروپین‌های هیپوفیزی FSH و LH را تنظیم می‌کند (شکل ۲-۴۱). GnRH به صورت پالس‌های مجزا حدود هر ۲ ساعت آزاد می‌شود و منجر به پالس‌های متناظر FSH و LH می‌گردد. این پالس‌های پویای هورمونی مسئول قسمتی از تغییرات وسیع LH و تستوسترون حتی درون یک فرد یکسان هستند. LH عمدتاً بر سلول‌های لیدیگ اثر کرده و سنتز تستوسترون را تحریک می‌کند. تنظیم سنتز آندروژن به وسیله‌ی بازخوردهای تستوسترون و استروژن بر هیپوتالاموس و هیپوفیز حاصل می‌شود. FSH برای تنظیم اسپرماتوژنز و تنظیم تولید





شکل ۳-۴۱۱ مسیر بیوشیمیایی در تبدیل کلاسترول استرول ۲۷  
کربنه به آندروژن ها و استروژن ها.

شکل ۲-۴۱۱ محور گنادوتروپین هیپوفیزی انسان، ساختار بیضه و لوله های سمینفری، E<sub>2</sub>، ۱۷β- استرادیول؛ DHT دی هیدروتستوسترون؛ FSH هورمون محرک فولیکول؛ GnRH رهاکننده ی گنادوتروپین؛ LH هورمون لوتینه کننده.



شکل ۴-۴۱۱ متابولیسم و عمل آندروژن. SHBG، گلوبولین متصل شونده به هورمون جنسی.

است. پنج گام آنزیمی اصلی مؤثر بر سنتز تستوسترون، در شکل ۳-۴۱۱ خلاصه شده اند. پس از انتقال کلاسترول به داخل میتوکندری، تشکیل پرگنولون توسط CYP11A1 (آنزیم قطع زنجیره ی جانبی) گام آنزیمی محدودکننده است. واکنش های ۱۷α- هیدروکسیلاز و ۱۷β- لیاز توسط یک آنزیم منفرد یعنی CYP17 کاتالیز می شوند؛ تغییرات پس از ترجمه (فسفریلاسیون) این آنزیم و حضور کوفاکتورهای آنزیمی خاص، به طور انتخابی در بیضه و زونا رتیکولاریس غده ی آدرنال فعالیت ۱۷β- لیاز را به آنزیم اعطا می کند. تستوسترون می تواند توسط آنزیم ۵α- ردوکتاز به DHT که قدرتمندتر است تبدیل شود، یا توسط CYP19 (آروماتاز) به استرادیول آروماتیزه شود. دو ایزوفرم ۵α- ردوکتاز

استروئید دهیدروژناز می‌شود به آندوسترون<sup>۳</sup>، اتیوکولانولون<sup>۴</sup>، DHT و  $3-\alpha$ -آندرواستانیدیول<sup>۵</sup> تبدیل می‌شود. این ترکیبات پیش از دفع توسط کلیه‌ها، گلوکورونیده<sup>۶</sup> یا سولفات<sup>۷</sup> می‌شوند.

**مکانیسم عمل آندروژن** تستوسترون برخی از اثرات زیست‌شناختی خود را با اتصال به گیرنده‌ی آندروژن (چه به صورت مستقیم و چه بعد از تبدیل شدن به DHT توسط  $5-\alpha$  ردوکتاز) اعمال می‌کند. اثر تستوسترون بر عضلات اسکلتی، تولید گلبول‌های قرمز<sup>۸</sup> و استخوان در مردان، به تبدیل اجباری آن به DHT نیازمند نیست، اما تبدیل تستوسترون به DHT برای مردانه کردن سینوس ادراری - تناسلی و برجستگی ژنیتال ضروری است. آروماتیزه شدن تستوسترون به استرادیول در اعمال سایر اثرات تستوسترون بر بازجذب استخوان، بسته شدن اپی‌فیز، تمایل جنسی، اندوتلیوم عروقی و چربی مؤثر است. همچنین DHT در برخی از بافت‌ها، می‌تواند توسط آنزیم‌های  $3-\alpha$  کتوردوکتاز /  $3\beta$ -هیدروکسی استروئید دهیدروژناز به  $5-\alpha$  آندروستان -  $3\beta$ ،  $17\beta$ -دیول تبدیل شود که یک لیگاند آگونیست با تمایل بالا برای گیرنده‌ی بتای استروژن است. گیرنده‌ی آندروژن (AR) از نظر ساختاری با گیرنده‌های هسته‌ای استروژن، گلوکوکورتیکوئیدها و پروژسترون مرتبط است (فصل ۴۰۰e). AR توسط یک ژن روی بازوی بلند کروموزوم X<sup>کد</sup> می‌شود و جرم مولکولی در حدود ۱۱۰KDa دارد. یک ناحیه چندشکلی در انتهای آمینی این گیرنده (که حاوی تعداد متغیری از تکرارهای گلوتامینی است) فعالیت رونویسی این گیرنده را تعدیل می‌کند. پروتئین AR در سیتوپلاسم و هسته انتشار دارد. اتصال لیگاند به AR تغییرات فضایی را القا می‌کند که امکان به کارگیری و گرد هم آمدن کوفاکتورهای مختلف بافت را فراهم می‌آورد و موجب جابه‌جایی آن به هسته می‌شود، که در آنجا به DNA یا سایر فاکتورهای رونویسی از پیش متصل به DNA، اتصال می‌یابد. بنابراین AR یک فاکتور رونویسی تنظیم شده توسط

استروئیدی (SRD5A1 و SRD5A2) توصیف شده‌اند؛ تمام خانواده‌های شناخته شده‌ی مبتلا به کمبود  $5\alpha$ -ردوکتاز، در SRD5A2 جهش داشته‌اند، که شکل غالب در پروستات و پوست است.

**انتقال و متابولیسم تستوسترون** ۹۵٪ تستوسترون در گردش در مردان از تولید آن در بیضه حاصل می‌شود (۱۰۰-۳۰۰ mg/dl). ترشح مستقیم تستوسترون توسط آدرنال و تبدیل محیطی آندروستن دیون به تستوسترون در مجموع موجب تولید ۵۰ mg/dl تستوسترون دیگر می‌شود. تنها مقدار کمی از DHT (۷۰ μg/d) به طور مستقیم از بیضه ترشح می‌شود؛ بیش‌تر DHT در گردش از تبدیل محیطی تستوسترون حاصل می‌شود. اکثر تولید روزانه استرادیول (۴۵-۳۵ μg/d) در مردان از تبدیل محیطی تستوسترون و آندروستن دیون با واسطه‌ی آروماتاز منشأ می‌گیرد. تستوسترون در گردش به دو پروتئین پلاسمایی متصل می‌شود: گلوبولین متصل‌شونده به هورمون جنسی (SHBG)<sup>۱</sup> و آلبومین (شکل ۴-۴۱۱). SHBG در مقایسه با آلبومین با تمایل بیش‌تری به تستوسترون متصل می‌شود. تنها ۳-۵٪ تستوسترون به صورت متصل نشده است. برطبق فرضیه‌ی «هورمون آزاد» تنها بخش غیرمتصل از نظر زیست‌شناختی فعال است؛ البته، هورمون متصل به آلبومین در مویرگ‌ها به راحتی از پروتئین جدا می‌شود و ممکن است از نظر زیستی در دسترس باشد. ممکن است تستوسترون متصل به SHBG از طریق اتصال به پروتئین‌هایی به نام مگالین<sup>۲</sup> به وسیله اندوسیتوز به داخل سلول منتقل شود. غلظت SHBG به وسیله آندروژن‌ها، چاقی، دیابت ملیتوس، انسولین و سندرم نفروتیک کاهش می‌یابد. برعکس، تجویز استروژن، پرکاری تیروئید، بسیاری از بیماری‌های مزمن التهابی، عفونت‌هایی نظیر HIV یا هپاتیت B و C، و افزایش سن با غلظت بالای SHBG مرتبط هستند.

تستوسترون به صورت عمده در کبد متابولیزه می‌شود، اما تخریب اندکی در بافت‌های محیطی به خصوص پروستات و پوست هم رخ می‌دهد. در کبد، تستوسترون توسط یک سری از مراحل آنزیمی که شامل  $5\alpha$  و  $5\beta$ -ردوکتاز،  $3\alpha$  و  $3\beta$ -هیدروکسی استروئید دهیدروژناز، و  $17\beta$ -هیدروکسی

1- sex hormone-binding globulin

2- megalin

3- androsterone

4- etiocholanolone

5- 3- $\alpha$ -androstanediol

6- glucuronidation

7- sulfation

8- erythropoiesis

می‌شود. بیضه فرد بالغ طبیعی بیش از ۱۰۰ میلیون اسپرم در روز تولید می‌کند.

جهش‌هایی که به طور طبیعی در ژن *FSHβ* و گیرنده‌ی FSH رخ می‌دهند، نقش مهم (و نه اساسی) این مسیر در اسپرماتوژنز را تأیید می‌کنند. زنانی که دارای این جهش هستند، دچار هایپوگنادیسم و نازایی (به علت اختلال فولیکول‌های تخمدان) هستند؛ مردان درجات متغیری از کاهش اسپرماتوژنز (احتمالاً به علت اختلال عملکرد سلول‌های سرتولی) را به نمایش می‌گذارند. از آنجا که سلول‌های سرتولی *inhibin B* (مهارکننده‌ی FSH) تولید می‌کنند، آسیب توبول‌های سمینفر (مثلاً با رادیاسیون) موجب افزایش انتخابی FSH می‌شود. تستوسترون به صورت موضعی در بیضه به غلظت‌های بسیار بالا می‌رسد و برای اسپرماتوژنز ضروری است. همکاری FSH و تستوسترون برای پیشبرد میوز و آزاد شدن اسپرم‌ها<sup>۴</sup> مهم است. FSH و تستوسترون بقای سلول‌های زایا را از طریق مکانیسم‌های آپتوزی داخلی و خارجی تنظیم می‌کنند. نقش مهمی در حمایت از اسپرماتوگونی‌ها نیز ایفا می‌کند. RNA هلیکاز بیضه‌ای تنظیم شده با گنادوتروپین (*GRTH/DDX25*) که یک RNA هلیکاز تنظیم شده با گنادوتروپین / آندروژن و مختص بیضه است، در سلول‌های زایا و سلول‌های لیدیک حاضر بوده و ممکن است عامل مهمی در تنظیم پاراکرین رشد و تکامل سلول‌های زایا باشد. سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد متعددی نیز در تنظیم اسپرماتوژنز به وسیله مکانیسم‌های پاراکرین و اتوکرین درگیر هستند. تعدادی از مدل‌های موشی دارای حذف ژنی<sup>۵</sup>، اختلال رشد و تکامل سلول‌های زایا یا اسپرماتوژنز را به نمایش می‌گذارند که جهش‌های احتمالی مرتبط با نازایی مردانه را نشان می‌دهد. کروموزوم Y انسان دارای یک ناحیه کوچک اتوزومی کاذب است که می‌تواند با نواحی همولوگ روی کروموزوم X دچار نوترکیبی شود. اکثر قسمت‌های کروموزوم Y دچار نوترکیبی با کروموزوم X نمی‌شوند که به آنها نواحی مختص مذکر Y (*MSY*) می‌گویند. *MSY* حاوی ۱۵۶ واحد رونویسی است که ۲۶ پروتئین (از جمله نه

لیگاند است که بیان ژن‌های وابسته به DNA را به شکل اختصاصی برای بافت، تنظیم می‌کند. ممکن است برخی اثرات آندروژن از طریق مسیرهای پیام‌رسانی غیرژنومی AR وساطت شوند. تستوسترون با تمایل معادل نصف DHT به AR متصل می‌شود. همچنین مجموعه‌ی DHT-AR، پایداری دمایی بیشتر و نرخ از هم جدا شدن پایین‌تری نسبت به تستوسترون - AR دارد. با این حال، اساس مولکولی اثرات انتخابی تستوسترون در مقایسه با DHT، همچنان کاملاً مشخص نشده است.

### توبول‌های سمینفر: اسپرماتوژنز

لوله‌های سمینفر حلقه‌های بسته و پیچ‌خورده‌ای هستند که در هر دو انتها به داخل تورینه‌ی بیضه<sup>۱</sup> (شبکه‌ای از لوله‌های وایران بزرگ‌شونده که در نهایت اپیدیدیم را می‌سازد) تخلیه می‌شود (شکل ۲-۴۱۱). لوله‌های سمینفر در مجموع ۶۰۰ متر طول داشته و دو سوم حجم بیضه را تشکیل می‌دهند. دیواره‌های این لوله‌ها به وسیله‌ی سلول‌های سرتولی قطبی شکل می‌گیرد که در مقابل سلول‌های میوئید اطراف لوله قرار گرفته‌اند. ارتباطات محکم بین سلول‌های سرتولی، سد خونی - بیضه‌ای را شکل می‌دهد. سلول‌های زایا بخش اعظم اپی‌تلیوم سمینفر را تشکیل داده (۶۰٪-) و به شکل کاملاً نزدیک در زوائد سیتوپلاسمی سلول‌های سرتولی (که به عنوان «سلول پرستار» عمل می‌کنند) قرار گرفته‌اند. سلول‌های زایا از مراحل مشخص تقسیم میوزی و میوزی عبور می‌کنند. مخزنی از اسپرماتوگونی‌های نوع A به عنوان سلول‌های بنیادی با قابلیت خودتجدیدی<sup>۲</sup> عمل می‌کند. اسپرماتوسیت‌های اولیه از اسپرماتوگونی‌های B مشتق می‌شوند و تحت میوز قرار گرفته و سپس به اسپرماتید پیشرفت می‌کنند. اسپرماتیدها دستخوش اسپرمیوژنز (فرایند متمایز شدن شامل متراکم شدن کروماتین، کسب آکروموزوم، طویل شدن سیتوپلاسم و تشکیل دم) قرار گرفته و به صورت اسپرماتوزوای بالغ از سلول‌های سرتولی آزاد می‌شوند. فرایند تمایز کامل به اسپرم بالغ به ۷۴ روز زمان نیاز دارد. فعالیت‌های پرستالتیک در سلول‌های میوئید اطراف توبولی اسپرم‌ها را به داخل لوله‌های وایران منتقل می‌کند. اسپرماتوزوا ۲۱ روز دیگر را در اپی‌دیدیم باقی می‌ماند و در آنجا دستخوش بلوغ بیش‌تر و بارورساز شدن<sup>۳</sup>

1- rete testis

2- self-renewal

3- capacitation

4- spermiation

5- knockout mouse model

6- male-specific region of the Y

فراوانی و شدت تفکرات جنسی، و دفعات خودارضایی یا رابطه جنسی تمرکز داشته باشد. اگرچه تمایل جنسی و فراوانی کلی رفتارهای جنسی در مردان دچار کمبود آندروژن کاهش یافته است، اما مردان جوان مبتلا به هایپوگنادیسم ممکن است در پاسخ به محرک‌های جنسی بنیادین، نعوظ پیدا کنند. مردان مبتلا به کمبود آندروژن اغلب، انرژی کاهش یافته و افزایش تحریک‌پذیری را گزارش می‌کنند.

معاینه بالینی باید بر صفات ثانویه جنسی نظیر رشد مو، ژنیکوماستی، حجم بیضه، پروستات و قد و نسبت‌های بدنی متمرکز باشد. نسبت‌های خواجه‌سان<sup>۳</sup> به صورت افزون بودن اندازه بازوها<sup>۴</sup> بیش از ۲cm در مقایسه با قد تعریف می‌شود و مطرح‌کننده‌ی کمبود آندروژن قبل از بسته شدن اپی‌فیزها است. رشد مو در صورت، زیر بغل، قفسه سینه و پوییس وابسته به آندروژن است؛ اما، ممکن است تغییرات قابل توجه نباشد مگر آن‌که کمبود آندروژن، شدید و طول کشیده باشد. نژاد هم بر شدت رشد موها مؤثر است (فصل ۶۸). حجم بیضه به بهترین نحو توسط ارکیدومتر<sup>۵</sup> پرادر اندازه‌گیری می‌شود. طول بیضه از ۳/۵ تا ۵/۵cm متغیر است که با حجم ۲۵-۱۲ mL متناظر می‌باشد. سن بالا بر اندازه بیضه تأثیری ندارد، اما از قوام آن کاسته می‌شود. مردان آسیایی عموماً در مقایسه با مردان اروپای غربی بیضه‌های کوچک‌تری دارند که مستقل از اندازه بدن است. از آنجا که واریکوسل می‌تواند در ناباروری نقش داشته باشد، باید با لمس هنگامی که بیمار ایستاده است به دنبال آن گشت؛ واریکوسل در سمت چپ شایع‌تر است. حجم بیضه بیماران مبتلا به سندرم کلاین فelter، کاهش یافته است (۱-۲ mL). در هایپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک مادرزادی، حجم بیضه شاخص خوبی برای درجه‌ی کمبود گنادوتروپین و احتمال پاسخ به درمان است.

### اندازه‌گیری گنادوتروپین و اینهیپین

LH و FSH به وسیلهٔ ارزیابی‌های ایمنونورادیومتریک، ایمنونفلوئورومتريک یا کمیومینسنت دوسویه<sup>۶</sup> اندازه‌گیری

خانواده از ژن‌های چندنسخه‌ای مختص Y را کد می‌کنند؛ بسیاری از این ژن‌های مختص Y، مختص بیضه هم هستند و برای اسپرماتوژنز ضروری‌اند. حذف‌های میکرو در چندین ژن عامل آرواسپرمی کروموزوم Y (AZF) (نظیر، موتیف متصل‌شونده به RNA، RBM حذف شده در آرواسپرمی، DAZ) با اولیگواسپرمی و آرواسپرمی مرتبط هستند.

## درمان نازایی با عامل مذکر

گزینه‌های درمان برای نازایی با عامل مردانه در سال‌های اخیر به میزان زیادی افزایش یافته است. هایپوگنادیسم ثانویه به درمان GnRH یا گنادوتروپین ضربانی به خوبی پاسخ می‌دهد (پایین را ببینید). تکنولوژی‌های کمک باروری نظیر باروری‌سازی در آزمایشگاه (IVF)<sup>۱</sup> و تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI)<sup>۲</sup> فرصتی جدید برای بیماران مبتلا به نارسایی اولیه بیضه و اختلالات انتقال اسپرم فراهم کرده است. انتخاب درمان اول بستگی به غلظت و حرکت اسپرم دارد. در مردانی با نازایی با عامل مذکر خفیف (شمارش اسپرم  $10^6 \times 15-20$  /mL و حرکت طبیعی) ابتدا باید به درمان انتظاری مبادرت شود. درمان در نازایی با عامل مذکر متوسط ( $10^6 \times 15-10$  /mL و حرکت ۲۰-۴۰٪) باید با تلقیح داخل رحمی مایع منی به تنهایی یا همراه با درمان همسر با کلومیفن یا گنادوتروپین‌ها آغاز شود، ولی ممکن است نیازمند IVF یا بدون ICSI باشد. در مردانی با نقص شدید (شمارش اسپرم  $10^6 \times 10 <$ ، حرکت ۱۰٪)، IVF با ICSI یا اسپرم اهدایی باید استفاده شود.

## ارزیابی بالینی و آزمایشگاهی عملکرد تولیدمثلی مذکر

### شرح حال و معاینه فیزیکی

شرح حال باید بر مراحل تکامل نظیر بلوغ و جهش رشدی، و نیز وقایع وابسته به آندروژن مانند نعوظ در اوایل صبح،

1- in vitro fertilization

2- intracytoplasmic sperm injection

3- Eunuchoid

4- arm span

5- prader orchidometer

6- two-site همان روش سنجش ساندویچ است، مترجم



## سنجش تستوسترون

### تستوسترون تام

تستوسترون تام شامل تستوسترون متصل به پروتئین و تستوسترون آزاد است و به وسیله رادیوایمونواسی، سنجش‌های ایمنومتریکی یا کروماتوگرافی مایع - اسپکترومتری جرمی پایایی (LC-MS/MS)<sup>۲</sup> اندازه‌گیری می‌شود. LC-MS/MS شامل استخراج سرم به وسیله‌ی حلال‌های ارگانیک، جداسازی تستوسترون از سایر استروئیدها به وسیله‌ی کروماتوگرافی مایع با عملکرد بالا و اسپکترومتری جرمی، و اندازه‌گیری باقی‌مانده‌های تستوسترون به وسیله اسپکترومتری جرمی است. LC-MS/MS اندازه‌گیری صحیح و حساس سطح تستوسترون را حتی در محدوده‌ی پایین ممکن می‌سازد و در حال تبدیل به روش انتخابی در اندازه‌گیری تستوسترون است. آزمایشگاه‌هایی که توسط برنامه‌ی استانداردسازی هورمونی برای تستوسترون (HoST)<sup>۳</sup> مرکز کنترل و پیش‌گیری بیماری‌ها (CDC) گواهی دریافت کرده‌اند می‌توانند تضمین کنند که اندازه‌گیری تستوسترون صحیح و منطبق بر استانداردهای بین‌المللی است. یک اندازه‌گیری منفرد ناشتا در صبح تخمین مناسبی از متوسط غلظت تستوسترون (با درک آن‌که سطح تستوسترون در پاسخ به LH ضربان‌دار، نوسان می‌کند) فراهم می‌آورد. تستوسترون عموماً در اواخر بعدازظهر پایین‌تر بوده و با ناخوشی حاد کاهش می‌یابد. غلظت تستوسترون در مردان جوان سالم در اکثر آزمایشگاه‌ها بین ۳۰۰ تا ۱۰۰۰ ng/dL تغییر می‌کند و تلاش‌هایی برای تولید محدوده‌ی مرجع هماهنگ و مبتنی بر جمعیت که قابل کاربرد در تمام آزمایشگاه‌های تأیید شده توسط CDC باشند، در حال انجام است. تغییر سطح SHBG به غلط افزایش سن، چاقی، دیابت ملیتوس، پرکاری تیروئید، برخی انواع داروها، یا بیماری‌های مزمن یا به علت اساس مادرزادی، می‌تواند بر سطح تستوسترون مؤثر باشد. عوامل اثری به میزان چشمگیری در اختلاف غلظت تستوسترون در سطح جمعیت مشارکت می‌کنند، و مطالعات ارتباطی کل ژنوم چندشکلی‌های ژن SHBG را به عنوان یک عامل مهم در اختلاف سطح تستوسترون آشکار

می‌شوند که با سایر هورمون‌های گلیکوپروتئینی هیپوفیز و گنادوتروپین جفتی انسان (hCG) واکنش متقابل بسیار کمی دارد و حساسیت کافی برای اندازه‌گیری سطح پایین هورمونی موجود در بیماران مبتلا به هیپوگنادوتروپیک را دارا است. در مردانی که سطح تستوسترون پایین است، سطح LH می‌تواند بین هیپوگنادیسم اولیه (LH بالا) و ثانویه (LH پایین یا طبیعی و نامتناسب)<sup>۱</sup> افتراق قائل شود. LH افزایش‌یافته نشانگر نقص اولیه در سطح بیضه است و در مقابل LH پایین یا طبیعی و نامتناسب مطرح‌کننده‌ی نقص در سطح هیپوتالاموس - هیپوفیز است. در مردان طبیعی ضربان‌های LH هر ۳-۱ ساعت رخ می‌دهند. بنابراین سطح گنادوتروپین‌ها نوسان می‌کند و در مواردی که نتایج مبهم است نمونه‌گیری‌ها باید تجمع یا تکرار شوند. نوسان FSH کمتر از LH است، زیرا نیمه عمر آن طولانی‌تر است. افزایش انتخابی در FSH مطرح‌کننده‌ی آسیب به توبول‌های سمینفر است. اینهمین B محصولی از سلول‌های سرتولی است که FSH را مهار می‌کند و با آسیب به توبول‌های سمینفر کاهش می‌یابد. اینهمین B دیمری با زیرواحد  $\alpha\beta$  است و به وسیله‌ی ارزیابی‌های ایمنونولوژیک دوسویه اندازه‌گیری می‌شود.

### آزمون تحریک GnRH

آزمون GnRH وسیله‌ی اندازه‌گیری غلظت LH و FSH پایه و ۳۰ و ۶۰ دقیقه پس از تجویز  $100\mu\text{g}$  GnRH داخل وریدی انجام می‌شود. حداقل پاسخ قابل قبول افزایش دو برابری LH و افزایش ۵۰ درصدی FSH است. در دوران قبل از بلوغ یا در موارد کمبود شدید GnRH ممکن است گنادوتروپ به یک دوز بولوس منفرد از GnRH پاسخ ندهد، زیرا پیش از این توسط GnRH درون‌زاد هیپوتالاموسی تحریک نشده بوده است؛ ممکن است در این بیماران با تجویز مزمن و ضربان‌دار GnRH پاسخ‌دهی به GnRH قابل‌بازایی باشد. با در دسترس قرارگرفتن سنجش‌های حساس و اختصاصی LH، از آزمون تحریک GnRH به ندرت استفاده می‌شود مگر برای ارزیابی عملکرد گنادوتروپ در بیمارانی که تحت عمل هیپوفیز قرار گرفته‌اند یا ضایعه‌ای فضاگیر در ناحیه هیپوتالاموس - هیپوفیز دارند.

1- inappropriately normal

2- liquid chromatography tandem mass spectrometry

3- Hormone Standardization Program for Testosterone

## آنالیز مایع منی

آنالیز مایع منی مهم‌ترین گام در ارزیابی ناباروری مردان است. نمونه‌ها به وسیله خودارضایی پس از یک دوره‌ی ۳-۲ روزه از عدم رابطه جنسی جمع‌آوری می‌شوند. حجم مایع منی و غلظت اسپرم به میزان قابل توجهی بین مردان بارور متغیر هستند و ممکن است به چندین نمونه قبل از نتیجه‌گیری این‌که نتایج غیرطبیعی است، نیاز باشد. آنالیز باید در عرض یک ساعت پس از نمونه‌گیری انجام شود. WHO با استفاده از نمونه‌های مایع منی بیش از ۴۵۰۰ مرد در ۱۴ کشور که فاصله زمانی تا بارداری همسران آن کمتر از ۱۲ ماه بود، حدود مرجع یک طرفه‌ی زیر را برای شاخص‌های مایع منی ارائه داده است: حجم مایع منی، ۱/۵mL؛ تعداد کل اسپرم‌ها، ۳۹ میلیون در هر انزال؛ غلظت اسپرم، ۱۵ میلیون در هر mL؛ قابلیت حیات، ۵۸٪ زنده؛ حرکت پیش‌رونده، ۳۲٪؛ حرکت کلی (پیش‌رونده و غیرپیش‌رونده) ۴۰٪؛ اشکال طبیعی از نظر ریخت‌شناسی، ۴/۰٪. با این حال برخی مردان دارای شمارش پایین اسپرم، بارور هستند. انواع مختلفی از آزمایشات برای ارزیابی عملکرد اسپرم در آزمایشگاه‌های تخصصی قابل انجام است، ولی این آزمایشات تنها میزان نسبتاً اندکی بر گزینه‌های درمان می‌افزایند.

## بیوپسی بیضه

بیوپسی بیضه در برخی بیماران مبتلا به اولیگواسپرمی یا آزواسپرمی به عنوان کمکی در تشخیص و نشانه‌ای برای امکان‌پذیر بودن درمان مفید است. با استفاده از بی‌حسی موضعی، بیوپسی آسپیراسیون با سوزن ظریف<sup>۱</sup> برای کشیدن بافت برای بافت‌شناسی انجام می‌شود. به طور جایگزین هنگامی که بافت بیش‌تری مورد نیاز است، می‌توان بیوپسی‌های باز را تحت بی‌هوشی عمومی یا بی‌حسی موضعی انجام داد. یک بیوپسی طبیعی در مرد دچار آزواسپرمی با سطح FSH نرمال مطرح‌کننده‌ی انسداد وازودفران است که ممکن است با جراحی قابل اصلاح باشد. بیوپسی‌ها در برداشت اسپرم برای ICSI و طبقه‌بندی اختلالات نظیر هایپواسپرماتوزن (حضور تمام رده‌ها ولی با

## اندازه‌گیری سطح تستوسترون متصل نشده (آزاد)

اکثر تستوسترون در گردش به SHBG و آلبومین متصل است؛ تنها ۰/۵ تا ۳٪ از تستوسترون در گردش متصل نشده یا «آزاد» است. غلظت تستوسترون آزاد را می‌توان با دیالیز متوازن<sup>۱</sup> اندازه‌گیری یا براساس غلظت تستوسترون تام، SHBG و آلبومین محاسبه کرد. تحقیقات اخیر نشان داده‌اند که اتصال تستوسترون به SHBG فرایندی با گام‌های متعدد است که شامل دگرریختی<sup>۲</sup> پیچیده درون دایمر SHBG می‌شود؛ یک مدل دگرریختی بدیع از اتصال تستوسترون به دیمرهای SHBG، تخمین‌های خوبی از غلظت تستوسترون آزاد را فراهم می‌آورد. مشخص شده است که قانون سابق معادلات جرمی براساس مدل خطی اتصال تستوسترون به SHBG، پر از خطا است. روش‌های آنالوگ ردیاب نسبتاً ارزان قیمت و ساده هستند، اما دقیق نیستند. تستوسترون با فراهمی زیستی به بخش آزاد تستوسترون به علاوه‌ی تستوسترونی که با ارتباط نه چندان مستحکم به آلبومین متصل است اشاره دارد؛ این بخش از تستوسترون در گردش را می‌توان به روش رسوب با آمونیوم سولفات اندازه‌گیری کرد.

## آزمون تحریک hCG

آزمون تحریک hCG آزمون تحریک hCG با تجویز داخل عضلانی یک دوز منفرد ۴۰۰۰-۱۵۰۰ IU از hCG و اندازه‌گیری تستوسترون پایه و ۲۴، ۴۸، ۷۲ و ۱۲۰ ساعت بعد از تزریق hCG انجام می‌شود. یک رژیم جایگزین شامل سه تزریق ۱۵۰۰ واحد hCG در دوزهای پیاپی و اندازه‌گیری سطح تستوسترون ۲۴ ساعت بعد از آخرین دوز است. پاسخ قابل قبول به hCG دو برابر شدن غلظت تستوسترون در مردان بالغ است. در پسران در دوران پیش از بلوغ، افزایش تستوسترون ۱۵۰ng/dL > نشانگر حضور بافت بیضه است. عدم پاسخ‌دهی ممکن است نشان‌دهنده‌ی عدم حضور بافت بیضه یا اختلال شدید عملکرد سلول‌های لیدیک باشد. از اندازه‌گیری MIS (محصولی از سلول سرتولی) نیز برای شناسایی حضور بیضه‌ها در دوران قبل از بلوغ در پسران مبتلا به کریپتورکیدیسم استفاده می‌شود.

برای رد کردن توده، نقص ساختاری، عفونت، یا فرایند التهابی انجام شود. جهش در *MKRN3* (یک ژن دارای نقش پذیری و کدکننده پروتئین انگشت حلقه‌ی ماکورین ۳)<sup>۳</sup> که تنها از آلل به ارث رسیده از پدر بیان می‌شود، با CPP مرتبط شده است.

تعداد کاهش یافته، توقف سلول زایا (معمولاً در مرحله‌ی اسپرماتوسیت اولیه)، سندرم سلول‌های سرتولی تنها (نبود سلول‌های زایا) یا هیالینه شدن (اسکلروز همراه با نبود عناصر سلولی) نیز استفاده می‌شود.

## اختلالات تمایز جنسی

به فصل ۴۱۰ رجوع کنید.

## اختلالات بلوغ

زمان شروع و سرعت بلوغ به میزان زیادی در جمعیت عمومی متغیر است و تحت تأثیر عوامل محیطی و ژنتیکی قرار می‌گیرد. اگرچه برخی اختلافات در زمان بندی بلوغ توسط عوامل ارثی توضیح داده می‌شود، زن‌های درگیر هنوز ناشناخته‌اند.

### بلوغ زودرس

بلوغ پسران قبل از سن ۹ سالگی زودرس در نظر گرفته می‌شود. زودرسی هم‌جنس<sup>۱</sup> به تکامل جنسی زود هنگام منطبق بر جنسیت فنوتیپی اشاره دارد و شامل ویژگی‌هایی مانند رشد موهای صورت و رشد آلت می‌شود. زودرسی هم‌جنس به افزایش آندروژن وابسته به گنادوتروپین و مستقل از گنادوتروپین تقسیم می‌شود (جدول ۱-۴۱۱). زودرسی ناهم‌جنس<sup>۲</sup> به ایجاد زود هنگام خصوصیات استروژنی در پسران (مانند تکامل پستان) اشاره دارد.

### بلوغ زودرس وابسته به گنادوتروپین

اختلال، بلوغ زودرس مرکزی (CPP) خوانده می‌شود و در پسران شیوع کمتری نسبت به دختران دارد. این اختلال به علت فعال شدن زود هنگام تولیدکننده‌ی ضربان GnRH ایجاد می‌شود که گاه ناشی از ضایعات سیستم عصبی مرکزی (CNS) نظیر هامارتوم‌های هیپوتالاموس است، ولی اغلب ایدیوپاتیک می‌باشد. CPP توسط سطح گنادوتروپین افزایش یافته‌ی نامتناسب برای سن مشخص می‌شود. از آنجا که آماده‌سازی<sup>۳</sup> هیپوفیز صورت گرفته است، GnRH پاسخ‌های LH و FSH که به طور معمول در بلوغ یا افراد بالغ دیده می‌شود را ایجاد می‌کند. تصویربرداری با MRI باید

### بلوغ زودرس مستقل از گنادوتروپین

در بلوغ زودرس مستقل از گنادوتروپین، آندروژن‌ها از منشأ بیضه یا آدرنال افزایش می‌یابند، ولی سطح گنادوتروپین‌ها پایین است. این گروه از اختلالات شامل تومورهای ترشح‌کننده‌ی hCG؛ هایپرپلازی مادرزادی آدرنال؛ تومورهای تولیدکننده‌ی استروئیدهای جنسی در بیضه، آدرنال، یا تخمدان؛ تجویز اتفاقی یا حساب شده‌ی استروئیدهای جنسی برون‌زاد؛ کم‌کاری تیروئید؛ و جهش‌های فعال‌کننده در گیرنده‌ی LH یا زیرواحد  $G_{\alpha}$  می‌شود.

### بلوغ زودرس فامیلی محدود به افراد مذکر

بلوغ زودرس فامیلی محدود به افراد مذکر (که تستوستیکوز<sup>۴</sup> هم نامیده می‌شود) یک اختلال اتوزومی غالب است که توسط جهش‌های فعال‌کننده گیرنده‌ی LH ایجاد شده و منجر به تحریک ذاتی مسیر AMP حلقوی و تولید تستوسترون می‌شود. خصوصیات بالینی شامل آندروژنیزه شدن زودرس در پسران، تسریع رشد در اوایل کودکی، و بالا رفتن سن استخوانی و به دنبال آن بسته شدن زودرس اپی‌فیزها می‌شود. تستوسترون افزایش یافته و LH+ مهار شده است. گزینه‌های درمان شامل مهارکننده‌های سنتز تستوسترون (مثل کتوکنازول)، آنتاگونیست‌های AR (مثل فلوتامید و بیکلوتامید)، و مهارکننده‌های آروماتاز (مثل آناستروزول) می‌شود.

سندرم مک‌کیون-آکبرایت این مورد یک اختلال تک‌گیر است که توسط جهش‌های فعال‌کننده‌ی پیکری (پس از تشکیل زیگوت) در زیرواحد  $G_{\alpha}$  گیرنده‌های جفت شده با پروتئین G را به مسیرها پیام‌رسانی داخل سلولی مرتبط

1- isosexual precocity

2- heterosexual precocity

3- priming

4- makorin ring-finger protein 3

5- testototoxicosis

ممکن است افراد مبتلا دچار اتونومی آدرنال، هیپوفیز و غدد تیروئید نیز بشوند. لکه‌های شیرقهوه، ضایعات پوست هستند که نمایانگر زمان رخداد جهش‌های پیکری در ملانوسیت‌ها طی تکامل رویانی می‌باشند. دیسپلازی فیبرو چند استخوانی<sup>۱</sup> توسط فعال شدن مسیر گیرنده‌ی هورمون پاراتیروئید در استخوان ایجاد می‌شود. درمان مشابه بیماران مبتلا به جهش‌های فعال‌کننده‌ی گیرنده‌ی LH است. از بیس فسفونات‌ها برای درمان ضایعات استخوانی استفاده شده است.

هایپرپلازی مادرزادی آدرنال پسران مبتلا به هایپرپلازی مادرزادی آدرنال (CAH) که به طور مناسب با مهار هورمون آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH) توسط گلوکوکورتیکوئید کنترل نشده‌اند، می‌توانند دچار نرینه‌سازی<sup>۲</sup> زودرس به علت تولید آندروژن اضافی توسط غدد آدرنال شوند (فصول ۴۰۶ و ۴۱۰). سطح LH پایین بوده و بیضه‌ها کوچک هستند. به علت تحریک مزمن با ACTH در بیماران که خوب کنترل نشده‌اند، ممکن است غدد آدرنال فرعی داخل بیضه‌ها شکل بگیرند؛ به برداشتن غدد آدرنال فرعی توسط جراحی یا سرکوب آن با درمان مؤثر گلوکوکورتیکوئید نیاز نیست، ممکن است در برخی کودکان مبتلا به CAH، بلوغ زودرس وابسته به گنادوتروپین همراه با بلوغ زودرس محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال، افزایش گنادوتروپین و رشد بیضه، ایجاد شود.

**بلوغ زودرس جنسی ناهم جنس** بزرگ شدن پستان‌ها در پسران قبل از بلوغ می‌تواند از آروماتاز مازاد فامیلی، تومورهای تولیدکننده استروژن در غدد آدرنال، تومورهای سلول‌های سرتولی در بیضه، استعمال ماریجوانا، یا استروژن یا آندروژن برون‌زاد حاصل شود. گاه، تومورهای سلول زایا که hCG ترشح می‌کنند می‌توانند با بزرگ شدن پستان‌ها به علت تحریک بیش از حد تولید استروژن مرتبط باشند (به «ژنیکوماستی» در پایین رجوع کنید).

## جدول ۱-۴۱۱ علل بلوغ زودرس یا دیررس در پسران

- I. بلوغ زودرس
  - A. وابسته به گنادوتروپین
    ۱. ایدیوپاتیک
    ۲. هامارتوم یا سایر ضایعات هیپوتالامی
    ۳. تومور با وضعیت التهابی در CNS
  - B. مستقل از گنادوتروپین
    ۱. هایپرپلازی مادرزادی آدرنال
    ۲. تومور ترشح‌کننده‌ی hCG
    ۳. سندرم مک‌کیون - آلبرایت
    ۴. جهش فعال‌کننده‌ی گیرنده‌ی LH
    ۵. آندروژن‌های برون‌زاد
- II. تأخیر در بلوغ
  - A. تأخیر ذاتی رشد و بلوغ
  - B. اختلالات سیستمی
    ۱. بیماری مزمن
    ۲. سوء تغذیه
    ۳. بی‌اشتهایی عصبی
  - C. تومورهای CNS و درمان آنها (رادیوتراپی یا جراحی)
  - D. عللی هیپوتالاموسی - هیپوفیزی شکست بلوغ (گنادوتروپین‌های پایین)
    ۱. اختلالات مادرزادی (جدول ۲-۴۱۱)
    ۲. اختلالات اکتسابی
      - a. تومورهای هیپوفیز
      - b. هایپرپرولاکتینمی
  - E. علل گنادی شکست بلوغ (گنادوتروپین‌های بالا)
    ۱. سندرم کلاین فیلتر
    ۲. بیضه‌های نرول نکرده‌ی دوطرفه
    ۳. اورکیت
    ۴. شیمی‌درمانی یا رادیوتراپی
    ۵. آنورکی
  - F. عدم حساسیت به آندروژن

**اختصارات:** CNS، سیستم عصبی مرکزی؛ GnRH، هورمون آزادکننده‌ی گنادوتروپین؛ hCG، گنادوتروپین جفتی انسان؛ LH، هورمون لوتئینه‌کننده

می‌سازد (فصل ۴۲۶). این جهش‌ها فعالیت گوانوزین تری فسفاتاز ی در پروتئین G $\alpha$  را مختل می‌کنند و منجر به فعال شدن ذاتی آدنیلیل سیکلاز می‌شوند. همانند جهش‌های فعال‌کننده‌ی گیرنده‌ی LH، این جهش‌ها نیز تولید تستوسترون را تحریک کرده و موجب بلوغ زودرس مستقل از گنادوتروپین می‌شوند. علاوه بر زودرسی جنسی،

1- polyostotic fibrous dysplasia

2- virilization



## رویکرد به بیمار: بلوغ زودرس

پس از تأیید تکامل زودرس، باید سطح سرمی LH و FSH اندازه‌گیری شود تا مشخص شود که گنادوتروپین‌ها به نسبت سن شناسنامه‌ای افزایش یافته‌اند یا ترشح استروئیدهای جنسی مستقل از LH و FSH (مستقل از گنادوتروپین‌ها) در حال رخ دادن است. در کودکان مبتلا به بلوغ زودرس وابسته به گنادوتروپین، باید ضایعات CNS، با شرح حال، معاینه عصبی و اسکن MRI از سر، رد شود. اگر علل ارگانیکی یافت نشود، تشخیص بلوغ زودرس مرکزی ایدیوپاتیک خواهد بود. بیمارانی که تستوسترون بالا همراه با غلظت LH سرکوب شده دارند، مبتلا به زودرسی جنسی مستقل از گنادوتروپین هستند؛ باید در این بیماران DHEA سولفات (DHEAS) و  $17\alpha$ -هیدروکسی پروژسترون اندازه‌گیری شود، سطوح بالای تستوسترون و  $17\alpha$ -هیدروکسی پروژسترون مطرح‌کننده‌ی امکان وجود CAH به علت کمبود  $21\alpha$ -هیدروکسیلاز و  $11\beta$ -هیدروکسیلاز است. اگر تستوسترون و DHEAS بالا باشند، باید تومورهای آدرنال با انجام CT اسکن غدد آدرنال، رد شود. بیمارانی که تستوسترون افزایش‌یافته، بدون افزایش  $17\alpha$ -هیدروکسی پروژسترون و DHEAS دارند، باید برای رد نئوپلاسم سلول لیدبگ تحت بررسی دقیق بیضه‌ها با لمس و سونوگرافی قرار بگیرند. در کودکان مبتلا به بلوغ زودرس مستقل از گنادوتروپین که CAH، سوءمصرف از آندروژن و نئوپلاسم‌های آدرنال و بیضه در آنها رد شده است، باید جهش‌های فعال‌کننده در گیرنده‌ی LH مدنظر باشد.

## درمان بلوغ زودرس

در بیماران با علت مشخص (مثل یک ضایعه‌ی CNS یا تومور بیضه)، درمان باید براساس اختلال زمینه‌ای انجام شود. در بیماران مبتلا به CPP ایدیوپاتیک، می‌توان از آنالوگ‌های طولانی‌اثر GnRH برای سرکوب

گنادوتروپین‌ها و کاهش تستوسترون، توقف پیشرفت زودرس بلوغ، به تأخیر انداختن بلوغ استخوانی، ممانعت از بسته شدن زودهنگام اپی‌فیزها، بهبود افزایش قد نهایی و کاهش نتایج روانی - اجتماعی پیشرفت بلوغ زودرس (بدون ایجاد استئوپروز) استفاده کرد. در صورتی که درمان قبل از ۶ سالگی آغاز شود بیشترین تأثیر را برای افزایش قد نهایی فرد بالغ خواهد داشت. بلوغ پس از قطع آنالوگ GnRH از سر گرفته می‌شود. مشاوره جنبه‌ی مهمی از استراتژی کلی درمان است.

در کودکان مبتلا به بلوغ زودرس مستقل از گنادوتروپین، مهارکننده‌های تولید استروئید مانند کوتکانزول و آنتاگونیست‌های AR به صورت تجربی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. گزارش شده است که درمان بلندمدت با اسپرونولاکتون (یک آنتاگونیست ضعیف آندروژن) و کوتکانزول، باعث طبیعی شدن سرعت رشد و بلوغ استخوانی می‌شود و در مطالعات کوچک و غیرتصادفی، قد پیش‌بینی شده را در پسران مبتلا به بلوغ زودرس فامیلی محدود به افراد مذکر بهبود می‌بخشد. مهارکننده‌های آروماتاز نظیر تستولاکتون و لتروزول به عنوان درمان‌های کمکی همراه درمان با آنالوگ‌های GnRH و آنتی آندروژن در کودکان مبتلا به بلوغ زودرس فامیلی محدود به افراد مذکر، CAH و سندرم مک کیون - آبرایت به کار رفته‌اند.

## تأخیر در بلوغ

اگر بلوغ در پسران تا سن ۱۴ سالگی رخ ندهد، تأخیر در بلوغ اتفاق افتاده است؛ این سن ۲-۲/۵- انحراف معیار بالاتر از میانگین کودکان سالم است. تأخیر در بلوغ در پسران شایع‌تر از دختران است. چهار دسته‌ی اصلی تأخیر در بلوغ وجود دارد: (۱) تأخیر ذاتی رشد و بلوغ (حدود ۶۰٪ موارد)؛ (۲) هایپوگنادیسم هایپوگنادوتروپیک عملکردی ناشی از بیماری سیستمی یا سوءتغذیه (حدود ۲۰٪ موارد)؛ (۳) هایپوگنادیسم هایپوگنادوتروپیک ناشی از نقایص ژنتیکی یا اکتسابی در ناحیه هیپوتالاموس - هیپوفیز (حدود ۱۰٪ موارد)؛ و (۴) هایپوگنادیسم هایپرگنادوتروپیک ثانویه به نارسایی اولیه گناد (حدود ۱۵٪ موارد) (جدول ۱-۴۱۱).

## درمان تأخیر در بلوغ

اگر درمان مقتضی باشد، با ۲۵-۵۰ mg تستوسترون انانتات<sup>۳</sup> یا تستوسترون سیپونات<sup>۴</sup> هر ۲ هفته یا با استفاده از وصله<sup>۵</sup> ۲/۵ میلی گرمی تستوسترون یا ژل ۲۵ میلی گرمی تستوسترون آغاز می شود. از آنجاکه آروماتیزه کردن تستوسترون به استروژن برای میانجی گری اثرات آندروژن بر ادغام اپی فیزها اجباری است، ممکن است درمان هم زمان با مهارکننده های آروماتاز امکان دست یابی به قد نهایی بالاتری را امکان پذیر سازد. درمان تستوسترون باید پس از ۶ ماه قطع شود تا مشخص گردد که ترشح درون زاد FSH و LH حاصل شده است یا خیر. هنگامی که خصوصیات بالینی مرتبط وجود داشته باشد یا پسران پس از یک دوره درمان یا نظارت به طور خود به خود وارد بلوغ نشوند، سایر علل تأخیر بلوغ باید در نظر گرفته شوند. اطمینان بخشی بدون درمان هورمونی، در بسیاری افرادی که احتمالاً تأخیر ذاتی بلوغ دارند، مناسب است. البته اثر تأخیر در رشد و پیشرفت بلوغ بر روابط اجتماعی و عملکرد کودک در مدرسه باید در نظر گرفته شوند. همچنین، پسرانی که به تأخیر ذاتی بلوغ مبتلا هستند، احتمال کمتری دارد که به حد کامل قد ژنتیکی خود دست یابند و در بزرگسالی هم توده استخوانی کل بدن آنها کاهش یافته است، که عمدتاً به علت باریک بودن استخوان های اندام و مهره ها، ناشی از گسترش پریوستی ضعیف طبی بلوغ، می باشد. تجویز درمان آندروژنی در پسران مبتلا به تأخیر ذاتی بلوغ، قد نهایی را تغییر نمی دهد و اگر همراه با یک مهارکننده ی آروماتاز تجویز شود، ممکن است قد نهایی را بهبود بخشد.

هایپوگنادیسم هایپوگنادوتروپیک عملکردی در دختران شایع تر از پسران است. علل پایدار هایپوگنادیسم هایپوگنادوتروپیک یا هایپرگنادوتروپیک در بیش از ۲۵٪ پسران مبتلا به تأخیر در بلوغ شناسایی می شوند.

## رویکرد به بیمار:

## تأخیر در بلوغ

هرگونه سابقه ی بیماری سیستمی، اختلالات خوردن، ورزش بیش از حد، مشکلات اجتماعی یا روانی، و الگوهای غیرطبیعی رشد خطی دوران کودکی باید بررسی شود. ممکن است پسران مبتلا به تأخیر بلوغ، دچار عدم بلوغ احساسی و فیزیکی نسبت به همسالان خود نیز باشند، که می تواند منشأ ایجاد نگرانی باشد. معاینه ی فیزیکی باید بر قد؛ فاصله ی دست ها در حالت باز<sup>۱</sup>؛ وزن؛ میدان بینایی؛ و صفات ثانویه جنسی مشتمل بر رشد مو، حجم بیضه، اندازه ی آلت، و قرمزی و نازکی کیسه ی بیضه متمرکز باشد. اندازه بیضه  $2/5\text{cm}$  > عموماً نشان دهنده ی آن است که کودک وارد بلوغ شده است. چالش اصلی در تشخیص، بین تأخیر ذاتی (که بعداً وارد بلوغ خواهد شد) و افراد دارای یک فرایند پاتولوژیک زمینه ای است. زمانی که سابقه ی خانوادگی تأخیر ذاتی وجود داشته و تأخیر در سن استخوانی و قامت کوتاه مو موجود باشد، باید به تأخیر ذاتی بلوغ شک کرد. پیش از سنتز و ترشح LH و FSH به طور طبیعی آماده سازی هیپوفیز توسط GnRH ضربانی مورد نیاز است. بنابراین عدم پاسخ دهی به GnRH برون زاد در بیماران مبتلا به تأخیر ذاتی، کمبود GnRH، یا اختلالات هیپوفیزی قابل مشاهده است (به «آزمون تحریک GnRH» در بالا رجوع کنید). از طرف دیگر سطح گنادوتروپین بایه در حد پایینی طبیعی<sup>۲</sup> یا پاسخ طبیعی به GnRH برون زاد یا مراحل اولیه بلوغ سازگار است، که اغلب با ترشح شبانه GnRH آشکار می شود.

1- arm span

2- low-normal

3- testosterone enanthate

4- testosterone cypionate

5- patch

## اختلالات محور تولید مثلی مذکر در بزرگسالی

### هایپوگنادیسم هایپوگنادوتروپیک

از آنجا که LH و FSH هورمون‌های تروفیک برای بیضه‌ها هستند، اختلال ترشح این گنادوتروپین‌های هیپوفیزی منجر به هایپوگنادیسم ثانویه می‌شود که با تستوسترون پایین در زمینه‌ی LH و FSH پایین مشخص می‌گردد. افرادی که بیش‌ترین کمبود را دارند از فقدان کامل پیشرفت بلوغ، باقی ماندن خصوصیات جنسی کودکانه<sup>۱</sup> و در برخی موارد، هایپوسپادیاس و بیضه نزول نکرده، رنج می‌برند. بیمارانی که دارای کمبود نسبی گنادوتروپین‌ها هستند، دچار تأخیر یا توقف تکامل جنسی می‌شوند. پروفایل ۲۴ ساعته ترشح LH در بیماران مبتلا به هایپوگنادیسم هایپوگنادوتروپیک ناهمگون است که ناهنجاری‌های مختلف در بسامد و دامنه پالس‌های LH را نشان می‌دهد. در موارد شدید، LH پایه پایین بوده و هیچ پالسی از LH وجود ندارد. زیر گروه کوچکتری از بیماران پالس‌های LH با دامنه‌ی کوتاه یا کاهش شدید بسامد پالس‌ها را نشان می‌دهند. گاهی فقط پالس‌های LH به دنبال خواب اتفاق می‌افتد که یادآور الگوی مشاهده شده در مراحل اولیه بلوغ است. هایپوگنادیسم هایپوگنادوتروپیک می‌تواند به اختلالات مادرزادی و اکتسابی طبقه‌بندی شود. اختلالات مادرزادی اکثراً دچار کمبود GnRH هستند که منجر به کمبود گنادوتروپین می‌شود. اختلالات اکتسابی بسیار شایع‌تر از اختلالات ارثی هستند و ممکن است ناشی از طیفی از ضایعات توده‌ای زین ترکی<sup>۲</sup> یا بیماری‌های ارتشاحی<sup>۳</sup> هیپوتالاموسی یا هیپوفیز باشند.

### اختلالات مادرزادی مرتبط با کمبود گنادوتروپین

هایپوگنادیسم هایپوگنادوتروپیک، گروه ناهمگنی از اختلالات است که با ترشح کاهش‌یافته‌ی گنادوتروپین و اختلال عملکرد بیضه به علت عملکرد ناقص تولیدکننده پالس GnRH یا خودگنادوتروپ مشخص می‌شود. اختلالاتی که مشخصه آنها کمبود GnRH است، گروه ناهمگنی از اختلالات اولیگوژنی را نمایندگی می‌کنند که فنوتیپ‌های آن

در یک طیف بسیار وسیع قرار می‌گیرد. ممکن است برخی افراد مبتلا به کمبود GnRH از غیبت کامل بلوغ رنج ببرند در حالی که دیگران ممکن است درجات متغیری از کمبود گنادوتروپین و تأخیر در بلوغ را به نمایش بگذارند؛ زیرگروهی از بیماران که حامل جهش‌های مشابه با سایر اعضای مبتلا در خانواده هستند، ممکن است حتی عملکرد تولیدمثلی طبیعی داشته باشند. در حدود ۱۰٪ از مردان مبتلا به هایپوگنادیسم هایپوگنادوتروپیک ایدیوپاتیک ممکن است کمبود گنادوتروپین در دوران بزرگسالی پس از درمان با استروئید جنسی، برطرف شود. همچنین کسر کوچکی از مردان مبتلا به هایپوگنادیسم هایپوگنادوتروپیک ایدیوپاتیک ممکن است با کمبود آندروژن و ناباروری در بزرگسالی پس از عبور از بلوغ ظاهراً طبیعی، تظاهر کنند. در برخی بیماران که حامل جهش‌ها در ژن‌های برگزیده هستند ولی پیش از این عملکرد تولیدمثلی طبیعی داشته‌اند، ممکن است استرس‌های تغذیه‌ای، احساسی یا متابولیک کمبود گنادوتروپین و اختلال عملکرد تولیدمثلی (مشابه آموره هیپوتالاموسی) را آشکار سازد. فنوتیپ بالینی ممکن است شامل فقدان یا کاهش حس بویایی باشد. این اختلالات در تظاهرات فنوتیپی کمبود GnRH، نقش مهم اولیگوژنیسته و تعاملات ژن - ژن و ژن - محیط بر شکل‌دهی فنوتیپ بالینی را روشن می‌سازد.

جهش‌ها در تعدادی از ژن‌های درگیر در تکامل و مهاجرت نورون‌های GnRH یا در ژن‌های درگیر در تنظیم ترشح GnRH، به کمبود GnRH مرتبط شده‌اند، اما نقص ژنتیکی در نزدیک به دوسوم موارد نامشخص باقی می‌ماند. هایپوگنادیسم هایپوگنادوتروپیک فامیلی می‌تواند به صورت یک صفت وابسته به X (۲۰٪)، اتوزومی مغلوب (۳۰٪)، یا اتوزومی غالب (۵۰٪) منتقل شود. برخی افراد مبتلا به هایپوگنادیسم هایپوگنادوتروپیک ایدیوپاتیک (IHH) جهش‌های تک‌گیر در همان ژن‌هایی دارند که باعث اشکال ارثی این اختلال می‌شوند. نقایص ژنتیکی مرتبط با کمبود GnRH را می‌توان به راحتی به فاقد حس بویایی (سندرم کالمن) یا دارای حس بویایی طبیعی<sup>۴</sup> تقسیم کرد (جدول ۴۱۱-۲). البته رخ دادن هر دو شکل فاقد حس بویایی و

1- sexual infantilism  
3- infiltrative diseases

2- sellar mass lesions  
4- normosmic

دارای حس بویایی طبیعی از کمبود GnRH در خانواده‌های یکسان بیانگر اشتراک بین مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک است. سندرم کالمن (شکل فاقد بویایی از کمبود GnRH) می‌تواند ناشی از جهش‌ها در یک یا چند ژن مرتبط با مورفوزنر پیاز بویایی و مهاجرت نورون‌های GnRH از مبدأ آنها در ناحیهٔ پلاکود بویایی در طول داربست ساخته شده توسط اعصاب بویایی و از میان صفحهٔ غربالی به مکان نهایی خود در ناحیهٔ پیش‌بینایی<sup>۱</sup> در هیپوتالاموس، باشد. بدین ترتیب جهش در *NELF*, *FGFR1*, *FGF8*, *KALI*, *PROK2*, *PROK2P* و *CHD7* در بیماران مبتلا به سندرم کالمن شناخته شده است. یک شکل وابسته به X از *IHH* توسط جهش در *KALI* ایجاد می‌شود که آنوسمین را کد می‌کند. این افراد کمبود GnRH و ترکیب متغیری از فقدان یا کاهش بویایی، نقایص کلیوی و ناهنجاری‌های عصبی (از جمله حرکات آینده‌ای) را بروز می‌دهند. جهش در ژن *FGFR1* شکل اتوزومی غالب هاپیوگنادیسم هاپیوگنادوتروپیک را ایجاد می‌کند که از نظر بالینی مشابه سندرم کالمن است؛ جهش در لیگاند فرضی آن (محصول ژن *FGF8*) نیز با *IHH* مرتبط شده است. پروکیتینسین ۲ (*PROK2*) نیز پروتئینی را کد می‌کند که در مهاجرت و تکامل نورون‌های بویایی و GnRH نقش دارد. جهش‌های مغلوب در *PROK2* یا گیرنده‌ی آن (*PROKR2*)، هر دو، با اشکال فاقد بویایی یا دارای حس بویایی طبیعی از هاپیوگنادیسم هاپیوگنادوتروپیک مرتبط شده‌اند.

کمبود GnRH با بویایی طبیعی از نقایص ترشح پالسی GnRH، تنظیم آن یا عمل آن بر گنادوتروپ منشأ می‌گیرد و با جهش‌های *TAC3*, *KISS1R*, *GNRH1*, *GnRHR*, *TACR3* و *NROB1* (*DAX1*) مرتبط شده است. برخی جهش‌ها نظیر آنهایی که در *PROKR2*, *PROK2* و *CHD7* رخ می‌دهند، با هر دو شکل فاقد بویایی و دارای بویایی طبیعی از *IHH* مرتبط شده‌اند. جهش‌های *GnRHR* (فراوان‌ترین علت قابل شناسایی *IHH* با بویایی طبیعی) مسئول حدود ۴۰٪ موارد اتوزومی مغلوب و ۱۰٪ موارد تک‌گیر هاپیوگنادیسم هاپیوگنادوتروپیک است. در این بیماران پاسخ LH به GnRH برون‌زاد کاهش یافته است. برخی جهش‌های گیرنده، تمایل اتصال GnRH را تغییر می‌دهند که امکان ایجاد پاسخ‌های به ظاهر طبیعی به دوز

فارماکولوژیک GnRH برون‌زاد را فراهم می‌آورد، در حالی که ممکن است سایر جهش‌ها، انتقال پیام را در پایین‌دست اتصال هورمون تغییر دهند. جهش‌های ژن *GnRH1* نیز در بیماران مبتلا به هاپیوگنادیسم هاپیوگنادوتروپیک گزارش شده است، اما نادر هستند. گیرنده‌ی *KISS1R* جفت شده با پروتئین *G (GPR54)* و لیگاند آن یعنی کیسپتین (*KISS1*)، تنظیم‌کننده‌های مهم بلوغ جنسی در پرمات‌ها هستند. جهش‌های مغلوب در *GPR54* موجب کمبود گنادوتروپین بدون نقص بویایی می‌شوند. پاسخ‌دهی بیماران به GnRH برون‌زاد حفظ می‌شود که مطرح‌کننده‌ی ناهنجاری در مسیرهای عصبی کنترل‌کننده‌ی آزادسازی GnRH است. ژن‌ها کدکننده‌ی نوروکینین (*TAC3*) B (که در فعال‌سازی ترجیحی رهاسازی GnRH در اوایل تکامل دخیل است) و گیرنده‌ی آن (*TAC3R*) در برخی خانواده‌های مبتلا به *IHH* با بویایی طبیعی نقش دارند. ممکن است جهش در بیش از یک ژن (دو ژنی یا اولیگوژنی بودن) در ناهمگونی بالینی بیماران مبتلا به *IHH* دخالت داشته باشد. هاپیوگنادیسم هاپیوگنادوتروپیک وابسته به X در هاپیوپلازی مادرزادی آدرنال هم رخ می‌دهد؛ این اختلال ناشی از جهش در ژن *DAX1* است که یک گیرنده‌ی هسته‌ای را در غده آدرنال و محور تولیدمثلی کد می‌کند. هاپیوپلازی مادرزادی آدرنال با فقدان تکامل ناحیه بزرگسالی<sup>۲</sup> در قشر آدرنال مشخص می‌شود که منجر به نارسایی نوزادی آدرنال می‌گردد. معمولاً بلوغ رخ نداده یا متوقف می‌شود که نمایانگر درجات متغیر کمبود گنادوتروپین است. اگرچه تمایز جنسی طبیعی است، اکثر بیماران علی‌رغم جایگزینی گنادوتروپین دچار دیسژنزی بیضه‌ای و اختلال اسپرماتوژن هستند. با شیوع کمتر، هاپیوپلازی مادرزادی آدرنال، وارونگی جنسی و هاپیوگنادیسم هاپیوگنادوتروپیک می‌توانند ناشی از جهش‌های فاکتور استروئیدوژنیک ۱ (*SF1*) باشند. ندرتاً جهش‌های مغلوب در ژن *LHB* یا *FSHB* در بیماران مبتلا به کمبودهای انتخابی این گنادوتروپین‌ها شناسایی شده‌اند. در حدود ۱۰٪ از مردان مبتلا به *IHH*، ممکن است وارونگی کمبود گنادوتروپین در دوران بزرگسالی رخ بدهد. همچنین، کسر کوچکی از مردان مبتلا به *IHH* ممکن است پس از عبور از یک بلوغ به ظاهر



طبیعی، با کمبود آندروژن و ناباروری در دوران بزرگسالی مواجه شوند.

تعدادی از عوامل رونویسی با حوزه‌های هومئو<sup>۱</sup> در تکامل و تمایز سلول‌های اختصاصی تولیدکننده‌ی هورمون در غده‌ی هیپوفیز نقش دارند (جدول ۲-۴۱۱). بیمارانی با جهش در *PROPI* کمبود هورمونی هیپوفیزی مرکب دارند که شامل GH، پرولاکتین (PRL)، هورمون محرک تیروئید (TSH)، LH و FSH می‌شود اما ACTH طبیعی است. جهش‌های *LHX3* موجب کمبود هورمونی هیپوفیزی مرکب در همراهی با سفتی ستون فقرات گردنی می‌شود. جهش‌های *HESX2* موجب دیسپلازی تیغه - بینایی<sup>۲</sup> و کمبود هورمونی هیپوفیزی مرکب می‌شود.

سندرم پرادر - ویلی<sup>۳</sup> با چاقی، تون کاهش‌یافته‌ی ساختمان عضلانی، عقب‌ماندگی ذهنی، هایپوگنادیسم، قامت کوتاه، و دست‌ها و پا‌های کوچک مشخص می‌شود. سندرم پرادر - ویلی یک اختلال نقش‌پذیری ژنومی است که از حذف‌های بخش پروگزیمال ناحیه‌ی ۱۵q۱۱-۱۵q۱۳ از کروموزوم به ارث رسیده از پدر (حامل مرکز نقش‌پذیری دوقسمتی)، دی‌زومی تک‌والدی آل‌های مادری، یا جهش در ژن‌ها / لکوس‌های درگیر در نقش‌پذیری ناشی می‌شود (فصل ۸۳e). سندرم لارنس-مون<sup>۴</sup> یک اختلال اتوزومی مغلوب است که با چاقی، هایپوگنادیسم، عقب‌ماندگی ذهنی، پلی‌داکتیلی و رتینیت پیگمنتوزا مشخص می‌شود. جهش‌های مغلوب در لپتین یا گیرنده‌ی آن ظاهراً به علت کمبود GnRH هایپوتالاموسی باعث چاقی شدید و توقف بلوغ می‌شوند (فصل ۴۱۵e).

## اختلالات هایپوگنادوتروپیک اکتسابی

● ناخوشی، استرس، سوءتغذیه و ورزش شدید ممکن است این عوامل باعث کمبود برگشت‌پذیر گنادوتروپین شوند. اگرچه در چنین شرایطی، کمبود گنادوتروپین و اختلال عملکرد تولیدمثلی در زنان به خوبی ثبت شده است، مردان هم پاسخ‌های مشابه ولی خفیف‌تری را بروز می‌دهند. برخلاف زنان، در اکثر مردان دونده و سایر ورزشکاران استقامتی، علی‌رغم پایین بودن چربی بدن و تمرین‌های شدید مکرر، سطح گنادوتروپین و استروئید جنسی طبیعی است. سطح تستوسترون در شروع بیماری افت می‌کند و با بهبود به سطح

طبیعی باز می‌گردد. میزان سرکوب گنادوتروپین عموماً با شدت بیماری رابطه دارد. اگرچه هایپوگنادیسم هایپوگنادوتروپیک شایع‌ترین علت کمبود آندروژن در بیماران مبتلا به ناخوشی حاد است، اما سطح FSH و LH در برخی افزایش یافته است که مطرح‌کننده‌ی اختلال عملکرد اولیه گنادی می‌باشد. پاتوفیزیولوژی اختلال عملکرد تولیدمثلی طی بیماری حاد ناشناخته است ولی احتمالاً شامل ترکیبی از اثرات سیتوکین و/یا گلوکوکورتیکوئید می‌شود. سطح پایین تستوسترون مکرراً در بیماران مبتلا به ناخوشی‌های مزمن نظیر HIV، مرحله آخر بیماری کلیوی (ESRD)، بیماری انسداد مزمن ریه، و بسیاری از انواع سرطان‌ها و نیز در بیماران دریافت‌کننده‌ی گلوکوکورتیکوئید دیده می‌شود. حدود ۲٪ مردان آلوده به HIV با تستوسترون پایین، سطوح افزایش‌یافته‌ی LH و FSH دارند؛ این مردان دارای نقص مرکزی هیپوتالاموسی - هیپوفیزی یا یک نقص دوگانه‌ی دربرگیرنده‌ی بیضه و مراکز هیپوتالاموسی - هیپوفیزی هستند. تحلیل رفتن عضلات در بیماری‌های مزمن همراه با هایپوگنادیسم، شایع است، که خود به ناتوانی، کیفیت پایین زندگی و پیامد ناخوشایند بیماری منتهی می‌شود. گرایش زیادی برای پژوهش پیرامون استراتژی‌هایی وجود دارد که می‌توانند کمبود آندروژن برطرف کرده یا سارکوپنی مرتبط با بیماری مزمن را کاهش دهند.

مردانی که برای بهبود دردهای سرطانی یا غیرسرطانی یا به علت اعتیاد از اپیوئیدها استفاده می‌کنند، اغلب تستوسترون و LH سرکوب شده دارند و شیوع اختلال عملکرد جنسی و استئوپروز در آنها بالا است؛ میزان سرکوب وابسته به دوز است و با اپیوئیدهای طولانی اثر مانند متادون بسیار شدیدتر است. اپیوئیدها ترشح GnRH را مهار کرده و حساسیت به بازخورد ایجاد شده توسط استروئیدهای گنادی را تغییر می‌دهند. در مردانی که به میزان زیاد، ماری‌جوانا استعمال می‌کنند، ترشح تستوسترون و تولید اسپرم کاهش یافته است. مکانیسم هایپوگنادیسم القاء شده توسط ماری‌جوانا، کاهش ترشح GnRH است. ژنیکوماستی مشاهده شده در مصرف‌کنندگان ماری‌جوانا می‌تواند استروژن گیاهی موجود در اشکال ناخالص نیز باشد. درمان محرومیت

1- homeodomain

2- septo-optic dysplasia

3- prader-will syndrome

4- Laurence-Moon Syndrome

جلد ۲-۴۱۱		علل هایپوگنادیسم هایپوگنادوتروپیک مادرزادی	
ژن	لکوس	توارث	خصوصیات مرتبط
<b>A. هایپوگنادیسم هایپوگنادوتروپیک به علت کمبود GnRH</b>			
<b>A1. کمبود GnRH در ارتباط با فقدان یا کاهش بویایی</b>			
KAL1	Xp22	وابسته به X	فقدان بویایی، آزنری کلیوی، سین کینزی، شکاف لب / کام، نقایص اکولوموتور / بینایی - فسیایی، بدشکلی های روده
NELF	9q34.3	AR	فقدان بویایی، هایپوگنادیسم هایپوگنادوتروپیک
FGFR1	8p11-p12	AD	فقدان بویایی، شکاف لب / کام، سین کینزی، سین داکتیلی
PROK2	3p21	AR	فقدان بویایی / اختلال تنظیم خواب
PROK2R	20p12.3	AR	متغیر
CHD7	8q12.1		فقدان بویایی، سایر خصوصیات سندرم CHARGE
<b>A2. کمبود GnRH همراه با حس بویایی طبیعی</b>			
GHRHR	4q21	AR	هیچ
GnRH1	8p21	AR	هیچ
KISS1R	19p13	AR	هیچ
TAC3	12q13	AR	آلت کوچک، کریپتورکیدیزم، وارونگی کمبود GnRH
TAC3R	4q25	AR	آلت کوچک، کریپتورکیدیزم، وارونگی کمبود GnRH
LEPR	1p31	AR	چاقی
LEP	7q31	AR	چاقی
FGF8	10q24	AR	ناهنجاری های اسکلتی
<b>B. هایپوگنادیسم هایپوگنادوتروپیک به علتی غیر از کمبود GnRH</b>			
PC1	5q15-21	AR	چاقی، دیابت ملیتوس، کمبود ACTH
HESX1	3p21	AR	دیسپلازی سینو-ایستیک، CPHD
LHX3	9q34	AR	کمبود GH ایزوله

جدول ۲-۴۱۱ علل هایپرگنادیسم هایپرگنادوتروپیک مادرزادی (ادامه)

ژن	لکوس	توارث	خصوصیات مرتبط
		AD	CPHD (با حفظ ACTH)، سفتی ستون فقرات گردنی
PROP1	5q35	AR	CPHD را (معمولاً با حفظ ACTH)
FSHβ	19q13	AR	↑ FSH
SF1 (NR5A1)	9p33	AD/AR	نارسایی اولیه آدرنال، وارونگی جنسی XY

اختصارات: ACTH، هورمون آدرنوکورتیکوتروپین؛ AD، غالب اتوزومی؛ AR، مغلوب اتوزومی؛ CHARGE، کُلبومای چشم<sup>۱</sup>، آنرزی کُوان، عقب ماندگی رشد و تکامل، آنومالی های ادراری - تناسلی، آنومالی های گوش؛ CPHD، کمبود مرکب هورمون هیپوفیزی؛ DAX1، وارونگی جنسی حساس به دوز، هایپوپلازی مادرزادی آدرنال، کروموزوم X؛ FGFR1؛ گیرنده ی ۱ فاکتور رشد فیبروبلاستی؛ FSH، هورمون محرک فولیکول؛ FSHB، زیر واحد β هورمون محرک فولیکول؛ GH، هورمون رشد؛ GnRH، هورمون آزادکننده ی گنادوتروپینی؛ GNRHR، گیرنده ی هورمون محرک فولیکول؛ GH، هورمون رشد؛ GnRH، هورمون آزادکننده گنادوتروپین؛ GNRHR، گیرنده ی هورمون آزادکننده ی گنادوتروپین؛ GPR54، گیرنده ۵۴ جفت شده با پروتئین G؛ HESX1؛ ژن هومئوباکس بیان شده در سلول های زایای رویانی ۱؛ KAL1؛ ژن فاصله -۱؛ LEP، لپتین؛ LEPR، گیرنده ی لپتین؛ LH، هورمون لوتئینه کننده؛ βLH، زیر واحد β هورمون لوتئینه کننده؛ LHx3، ژن LIM هومئوباکس ۳؛ NELLF، فاکتور LHRH ردیابی بینی؛ PC1، پروهورمون کانونراتاز ۱؛ PROK2، پروکیتینسین ۲؛ PROP1، پیامبر پیت ۱؛ SF1، فاکتور استروئیدوزنیک ۱؛ TAC3، تاکی کینین ۳؛ TAC3R، گیرنده ی تاکی کینین ۳

نشان دهنده ی آن است. افزایش وزن در مردان بالغ می تواند سرعت کاهش سطح تستوسترون در ارتباط با سن را افزایش بدهد.

**هایپرولاکتینمی (فصل ۴۰۳ را نیز ببینید) سطح بالای PRL با هایپوگنادیسم هایپرگنادوتروپیک مرتبط است. PRL ترشح هیپوتالاموسی GnRH را چه به صورت مستقیم و چه از طریق تعدیل مسیرهای دوپامینرژیک توپرواینفاندیولار مهار می کند. ممکن است یک تومور ترشح کننده ی PRL به وسیله ی تهاجم یا فشار بر ساقه ی هیپوفیز، گنادوتروپ های مجاور را هم تخریب کند. درمان با آگونیست دوپامین، کمبود گنادوتروپ را برطرف می کند، البته ممکن است تأخیری نسبت به سرکوب PRL وجود داشته باشد.**

ضایعات توده ای زنی<sup>۱</sup> ضایعات نئوپلاستیک یا غیر نئوپلاستیک در هیپوتالاموس و هیپوفیز می تواند به طور

از آندروژن در مردان مبتلا به سرطان پروستات با خطر افزایش یافته ی شکستگی های استخوانی، دیابت ملیتوس، وقایع قلبی عروقی، خستگی، اختلال عملکرد جنسی، و کیفیت پایین زندگی مرتبط شده است.

چاقی در مردانی با چاقی خفیف تا متوسط، سطح SHBG به نسبت میزان چاقی کاهش پیدا می کند که منجر به سطح پایین تر تستوسترون تام می شود. با این حال، سطح تستوسترون آزاد معمولاً در طیف طبیعی باقی می ماند. کاهش سطح SHBG به علت افزایش انسولین در گردش ایجاد می شود که تولید SHBG را مهار می کند. سطح استرادیول در مردان چاق نسبت به گروه کنترل سالم و غیرچاق بالاتر است که به علت آروماتیزه شدن تستوسترون به استرادیول در بافت چربی می باشد. کاهش وزن با برطرف شدن این ناهنجاری همراه است؛ سطح تستوسترون تام و آزاد افزایش یافته و سطح استرادیول کاهش می یابد. ممکن است زیرگروهی از مردان چاق با چاقی متوسط تا شدید، نقصی در محور هیپوتالاموس - هیپوفیز داشته باشند که تستوسترون آزاد پایین در نبود سطح بالای گنادوتروپین ها

۱. مترجم: یک حفره در یکی از ساختارهای چشم.

موزائیسیم دارند، به خصوص در سنین پایین‌تر، ممکن است سلول‌های زایا داشته باشند. فنوتیپ بالینی سندرم کلاین‌فلتر احتمالاً به علت موزائیسیم، چندشکلی‌های ژن AR، سطوح مختلف تستوسترون یا سایر عوامل ژنتیکی، می‌تواند ناهمگون باشد. بافت‌شناسی بیضه نشان‌دهنده هیالینه شدن لوله‌های سمینفر و فقدان اسپرماتوزن است. اگرچه عملکرد سلول‌های لیدیک مختل شده است، ولی به نظر می‌رسد تعداد آنها افزایش داشته است. تستوسترون کاهش و استرادیول افزایش می‌یابد که منجر به خصوصیات بالینی نرینه‌سازی ناکافی و ژنیکوماستی می‌شود. مردان مبتلا به سندرم کلاین‌فلتر در معرض خطر بالاتری از لوپوس اریتماتوس سیستمیک، سندرم شوگرن، سرطان پستان، دیابت ملیتوس، استئوپروز، لنفوم غیرهوچکین و سرطان ریه هستند و خطر پایین‌تری از نظر سرطان پروستات دارند. ماموگرافی دوره‌ای برای بررسی سرطان پستان در مردان مبتلا به سندرم کلاین‌فلتر توصیه شده است. باروری از طریق تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم به دست آمده از طریق جراحی و بیوپسی بیضه مردان مبتلا به سندرم کلاین‌فلتر (از جمله مردان مبتلا به سندرم کلاین‌فلتر غیرموزائیک) حاصل شده است. کاریوتیپ‌های ۴۸,XXXY و ۴۹,XXXXY با فنوتیپ وخیم‌تر، افزایش خطر بدشکلی‌های مادرزادی و هوش کمتر از افراد ۴۷,XXY مرتبط هستند.

**کریپتورکیدیسیم** کریپتورکیدیسیم هنگامی رخ می‌دهد که نزول بیضه از حفره شکم به کیسه بیضه ناکامل باشد. حدود ۳٪ شیرخواران با دوره‌ی کامل و ۳۰٪ شیرخواران نارس در هنگام تولد حداقل یک بیضه‌ی نزول نکرده دارند، اما معمولاً نزول تا چند هفته‌ی اول زندگی کامل می‌شود. به طور غالب آندروژن‌ها نزول بیضه از مسیر اینگوینال به کیسه‌ی بیضه را به ترتیب از طریق دژنراسیون لیگامان‌ها کرانیوساسپنسوری<sup>۳</sup> و کوتاه شدن گوبرناکولم<sup>۴</sup>ها تنظیم می‌کند. جهش‌ها در *INS3* و خانواده‌ی تکرار غنی از لوسین از گیرنده‌ی ۸ مرتبط با پروتئین *G (LGR8)* (که

مستقیم یا غیرمستقیم عملکرد گنادوتروپ تحت‌تأثیر قرار دهد. در بزرگسالان، آدنوم‌های هیپوفیزی شایع‌ترین دسته‌ای از ضایعات فضاگیر است که گنادوتروپین و سایر هورمون‌های هیپوفیزی را متأثر می‌کند. آدنوم‌های هیپوفیزی که به ناحیه فوق‌زینی کشیده می‌شوند می‌توانند ترشح GnRH را مختل کرده و اندکی ترشح PRL را افزایش دهند (معمولاً کمتر از  $50 \mu\text{g/L}$ ) که به علت اختلال مهار تونیک توسط مسیرهای دوپامینرژیک می‌باشد. این تومورها باید از پرولاکتینوماها، که معمولاً سطح بالاتری از PRL را ترشح می‌کنند، افتراق داده شوند. وجود دیابت بی‌مزه، مطرح‌کننده‌ی امکان کرانیوفارنژیوما، اختلالات ارتشاحی، یا سایر ضایعات هیپوتالاموسی است (فصل ۴۰۴).

**هموکروماتوز (به فصل ۴۲۸ نیز رجوع کنید)** هم هیپوفیز و هم بیضه می‌توانند تحت‌تأثیر تجمع آهن مازاد قرار بگیرند. با این حال، نقص هیپوفیز، ضایعه‌ی غالب در اکثر بیماران مبتلا به هموکروماتوز و هایپوگنادیسم است. تشخیص هموکروماتوز با همراهی تغییررنگ‌های مشخص پوستی، بزرگی یا اختلال عملکرد کبد، دیابت ملیتوس، آرتریت، نقایص هدایتی قلب و هایپوگنادیسم، مطرح می‌شود.

### علل اولیه بیضه‌ای در هایپوگنادیسم

علل شایع اختلال عملکرد اولیه بیضه عبارت‌اند از: سندرم کلاین‌فلتر، کریپتورکیدیسیم اصلاح نشده، شیمی‌درمانی سرطان، پرتوتابی به بیضه‌ها، تروما، پیچش<sup>۱</sup>، اورکیت عفونی، عفونت HIV، سندرم آنورکی<sup>۲</sup> و دیستروفی میوتونیک. ممکن است اختلالات اولیه‌ی بیضه با اسپرماتوزن مختل، کاهش تولید آندروژن یا هر دو مرتبط باشند. برای مطالعه‌ی اختلالات تکامل بیضه، سنتز آندروژن و عمل آندروژن به فصل ۴۱۰ رجوع کنید.

### سندرم کلاین‌فلتر (به فصل ۴۱۰ نیز رجوع کنید)

سندرم کلاین‌فلتر شایع‌ترین اختلال کروموزومی مرتبط با اختلال عملکرد بیضه و ناباروری مذکر است. این اختلال حدود ۱ در هر ۶۰۰ تولد زنده‌ی افراد مذکر اتفاق می‌افتد. آژواسپرمی در مردان مبتلا به سندرم کلاین‌فلتر که کاریوتیپ ۴۷,XXY دارند، قاعده‌ی ثابت است؛ با این حال، مردانی که

1- torsion

2- anorchia syndrome

3- craniosuspensory ligament

4- gubernaculum



از پرتو درمانی یا شیمی درمانی بیمار، ذخیره‌ی اسپرم باید مدنظر قرار گیرد.

داروها از طریق چندین مکانیسم از جمله، مهار سنتز تستوسترون (مثل کتوکونازول)، بلوک کردن عمل آندروژن (مثل اسپرونولاکتون)، افزایش استروژن (مثل ماری جوانا)، یا مهار مستقیم اسپرماتوژنز (مثل شیمی درمانی)، با عملکرد بیضه تداخل ایجاد می‌کنند.

ممکن است شیمی درمانی ترکیبی برای لوسمی حاد، بیماری هچکین و سرطان بیضه و سایر سرطان‌ها، عملکرد سلول لیدیگ را مختل کند و باعث ناباروری شود. میزان اختلال عملکرد گنادی به نوع ماده‌ی شیمی درمانی و دوز و طول مدت درمان بستگی دارد. به علت میزان پاسخ بالا و سن پایین این مردان، ناباروری و کمبود آندروژن به عنوان عوارض بلندمدت شیمی درمانی سرطان ظهور کرده‌اند. سیکلوفسفامید و رژیم‌های ترکیبی حاوی پروکربازین، به خصوص برای سلول‌های زایا سمی هستند. در نتیجه، ۹۰٪ مردان مبتلا به لنفوم هچکین که MOPP (مکلورتامین، وینکریستین، پروکربازین، پردنیزون) دریافت می‌کنند، دچار آزواسپرمی یا اولیگواسپرمی شدید می‌شوند؛ رژیم‌های جدیدتر که شامل پروکربازین نمی‌شوند (نظیر ABVD [دوگزوروبیسین، بلئومایسین، وینبلاستین، داکاربازین]) سمیت کمتری برای سلول‌های زایا دارند.

زمانی که الکل به مقدار زیاد برای دوره‌های طولانی مصرف شود، مستقل از بیماری کبدی و سوءتغذیه، تستوسترون را کاهش می‌دهد. افزایش سطح استرادیول و کاهش تستوسترون ممکن است در مردانی که دی‌ژیتالیس مصرف می‌کنند، رخ دهد.

در تمام مردان مبتلا به ناباروری سابقه شغلی و تقریحات باید به علت اثرات سمی بسیاری از مواد شیمیایی بر اسپرماتوژنز به دقت ارزیابی شود. مخاطرات محیطی شناخته شده عبارت‌اند از: حشره‌کش‌ها (مثل وینکلوزولین، ویکوفل، آترازین)، آلودگی‌های فاضلاب (مثل، بی‌فنیل‌های پلی‌کلرینه، دی‌فنول‌استرها، پلی‌برومینه)، آلودگی‌های صنعتی (مثل فلزات سنگین کادمیوم و سرب، دی‌اکسیدها، هیدروکربن‌های آروماتیک چند حلقه‌ای)، ریزموج‌ها و فراصوت. گفته شده است که در برخی جمعیت‌ها، تراکم

بخش تراشکمی<sup>۱</sup> نزول بیضه را تنظیم می‌کند) در برخی بیماران مبتلا به کریپتورکیدیسم یافت شده است.

کریپتورکیدیسم با خطر افزایش یافته‌ی بدخیمی، ناباروری، فتق اینگوینال و پیچش مرتبط است. کریپتورکیدیسم یک‌طرفه (حتی در صورت اصلاح قبل از بلوغ) با کاهش تعداد اسپرم‌ها مرتبط است که احتمالاً نشان‌دهنده آسیب شناخته نشده به بیضه کامل نزول کرده یا سایر عوامل ژنتیکی است. شواهد اپیدمیولوژیکی، بالینی و مولکولی از این ایده حمایت می‌کنند که ممکن است کریپتورکیدیسم، هاپیوسپادیاس، اختلال اسپرماتوژنز و سرطان بیضه از نظر علّی با نابسامانی‌های محیطی و ژنتیکی مشترکی مرتبط بوده و اجزای سندرم دیسژنری بیضه‌ای باشند.

### نقایص اکتسابی بیضه اورکیت و پروس، ممکن

است توسط ویروس اوریون، اکوویروس، وروس کوریومنتریت لنفوسیتی، و آربوویروس‌های گروه B ایجاد شود. اورکیت در حدوداً یک‌چهارم مردان بالغ مبتلا به اوریون اتفاق می‌افتد؛ اورکیت در حدوداً دوسوم موارد یک‌طرفه و در بقیه دوطرفه است. اورکیت معمولاً چند روز پس از شروع پاروتیت ایجاد می‌شود ولی ممکن است بر آن پیشی بگیرد. ممکن است بیضه به اندازه و عملکرد طبیعی برگردد یا دچار آتروفی شود. آنالیز مایع منی در سه چهارم مردان با درگیری یک‌طرفه و تنها یک‌سوم مردان مبتلا به اورکیت دوطرفه، طبیعی می‌شود. تروما (از جمله پیچش بیضه) نیز می‌تواند باعث آتروفی ثانویه بیضه شود. موقعیت بیضه‌ها در اسکروتوم، آنها را در معرض تروماهای دمایی و فیزیکی قرار می‌دهد (به خصوص در مردانی با شغل‌های پرمخاطره).

بیضه‌ها به آسیب ناشی از پرتوتابی حساس هستند. دوزهای بیش از ۲۰۰ mGy (۲۰ rad) با افزایش FSH و LH و آسیب به اسپرماتوگونی‌ها مرتبط هستند. پس از حدود ۸۰۰ mGy (۸۰ rad)، اولیگواسپرمی یا آزواسپرمی ایجاد می‌شود و ممکن است دوزهای بالاتر، اپیتلیوم زایا را از بین ببرند. کمبود پایای آندروژن در مردان بالغ پس از پرتو درمانی ناشایع است؛ با این حال، اکثر پسرانی که به علت لوسمی لنفوبلاستیک حاد تحت رادیوتراپی مستقیم بیضه قرار می‌گیرند، برای همیشه سطح تستوسترون پایین دارند. قبل

- بصل النخاعی<sup>۱</sup> و پاراپلژی. در دیستروفی میوتونیک، ممکن است بیضه‌های کوچک با اختلال در اسپرماتوزن و عملکرد سلول لیدیگ (هر دو) مرتبط باشد. آتروفی عضلانی نخاعی - بصل النخاعی به علت گسترش یک توالی تکرار گلوتامین در انتهای آمین AR رخ می‌دهد؛ این گسترش عملکرد AR را مختل می‌کند، اما چگونگی ارتباط این تغییر یا تظاهرات عصبی نامشخص است. مردان مبتلا به آتروفی عضلانی نخاعی - بصل النخاعی اغلب دچار آندروژنیزه شدن کمتر از حد و ناباروری (به عنوان یک تظاهر دیررس) هستند. ضایعات نخاع که باعث پاراپلژی می‌شوند، می‌توانند به کاهش موقت سطح تستوسترون شوند و ممکن است باعث نقایص همیشگی در اسپرماتوزن گردند؛ در برخی بیماران توانایی نعوظ و انزال حفظ می‌شود.

### سندرم‌های عدم حساسیت به آندروژن

جهش‌ها در AR موجب مقاومت به عمل تستوسترون و DHT می‌شوند. این جهش‌ها وابسته به X با درجات مختلفی از نقص تکامل فنوتیپی مذکر و آندروژنیزه شدن کمتر از حد مرتبط هستند (فصل ۴۱۰). دو اختلال ژنتیکی تبدیل تستوسترون به استروئیدهای جنسی فعال را مختل می‌کنند، اگرچه که از نظر تکنیکی جز سندرم‌های عدم حساسیت به آندروژن نیستند. جهش‌ها در ژن *SRD5A2* که  $5\alpha$ -ردوکتاز نوع ۲ را کد می‌کند، مانع تبدیل تستوسترون به DHT می‌شود که برای تکامل طبیعی اندام تناسلی خارج مذکر ضروری است. جهش‌های ژن *CYP19* که آروماتاز را کد می‌کند، مانع تبدیل تستوسترون به استرادیول می‌شود. مردان دارای جهش *CYP19* تأخیر در بسته شدن اپی‌فیزها، قامت بلند، نسبت‌های خواجه‌گونه و استئوپروز دارند که منطبق بر شواهد حاصل از فردی با کمبود گیرنده‌ی استروژن است و نشان می‌دهد که این اثرات تستوسترون به طور غیرمستقیم از طریق استروژن میانجی‌گری می‌شوند.

### ژنیکوماستی

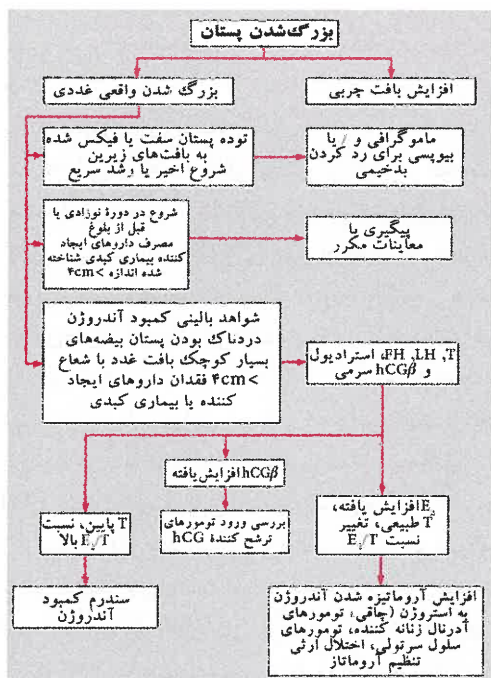
ژنیکوماستی به بزرگ شدن پستان در فرد مذکر شده دارد و توسط عمل اضافی استروژن ایجاد شده، معمولاً نتیجه

اسپرم طی ۵۰ سال گذشته تا حد ۴۰٪ کاهش پیدا کرده است. ممکن است بخشی از مسئولیت برعهده‌ی استروژن‌ها یا آنتی‌آندروژن‌های محیطی باشد.

نارسایی بیضه به عنوانی بخشی از نارسایی خودایمن چند غده‌ای (فصل ۴۰۸) نیز رخ می‌دهد. آنتی‌بادی‌های ضد اسپرم می‌توانند باعث ناباروری مذکر ایزوله شوند و برخی موارد پدیده‌ی ثانویه ناشی از انسداد مجرا یا وازکتومی هستند. بیماری‌های گرانولوماتو می‌توانند بیضه را تحت‌تأثیر قرار دهند و آتروفی بیضه در ۲۰-۱۰٪ از مردان مبتلا به جذام لیپروماتو، به علت تهاجم مستقیم به بافت بیضه، ایجاد می‌شود. در ابتدا تب‌و‌ل‌ها درگیر می‌شوند و به دنبال آن اندرآتریت و تخریب سلول‌های لیدیگ رخ می‌دهد.

بیماری‌های سیستمیک می‌توانند علاوه بر سرکوب ترشح گنادوتروپین، باعث اختلال عملکرد اولیه‌ی بیضه نیز بشوند. در سیروز، ناهنجاری مرکب بیضه‌ای و هیپوفیزی مستقل از اثرات سمی مستقیم اتانول، منجر به کاهش تولید تستوسترون می‌شود. مختل شدن برداشت کبدی آندروستن دیون منجر به تبدیل خارج غده‌ای آن به استروژن و استرادیول می‌شود که به طور نسبی LH را سرکوب می‌کند. آتروفی بیضه و ژنیکوماستی در تقریباً نیمی از مردان مبتلا به سیروز وجود دارند. در نارسایی مزمن کلیوی، علی‌رغم افزایش گنادوتروپین‌ها، سنتز آندروژن و تولید اسپرم کاهش می‌یابد. سطح افزایش‌یافته‌ی LH ناشی از کاهش پاکسازی آن است، ولی باعث بازگشت تولید طبیعی تستوسترون نمی‌شود. حدود یک‌چهارم مردان مبتلا به نارسایی کلیوی، هایپرپرولاکتینمی دارند. بهبود تولید تستوسترون با همودیالیز ناکامل است، ولی پیوند کلیه‌ی موفق ممکن است عملکرد بیضه را به حالت طبیعی برگرداند. آتروفی بیضه در یک‌سوم مردان مبتلا به آمی داسی شکل دیده می‌شود. نقص ممکن است در سطح بیضه یا در سطح هیپوتالاموس - هیپوفیز باشد. در نبود تغییر تولید تستوسترون، پس از یک بیماری حاد تبار تراکم اسپرم می‌تواند به طور موقتی افت کند. ناباروری در مردان مبتلا به بیماری سلیاک با الگوی هورمونی معمول در مقاومت به آندروژن (سطح افزایش‌یافته‌ی تستوسترون و LH) مرتبط است.

بیماری‌های نورولوژیک مرتبط با تغییر در عملکرد بیضه عبارت‌اند از: دیستروفی میوتونیک، آتروفی عضلانی نخاعی



**شکل ۵-۴۱۱** ارزیابی ژنیکوماستی. E<sub>2</sub>، ۱۷β استرادیول؛ hCGβ، گنادوتروپین β جفتی انسان؛ T، تستوسترون.

پیش سازهای آندروژنی به استروژن مرتبط است. فعالیت آروماتاز خارج غده‌ای می‌تواند در تومورهای کبد یا غده آدرنال یا ندرتاً به علت یک اختلال ارثی نیز افزایش یافته باشد. چندین خانواده با افزایش فعالیت آروماتاز محیطی به ارث رسیده به صورت اتوزومی غالب یا یک اختلال وابسته به X توصیف شده‌اند. در برخی خانواده‌های مبتلا به این اختلال یک وارونگی در کروموزوم ۳-۱۵q۲۱.۲ موجب فعال شدن ژن CYP19 از طریق عناصر تنظیمی ژن‌های پیوسته می‌شود که منجر به تولید استروژن اضافی در چربی و سایر بافت‌های خارج گنادی می‌شود. داروهای توانمند از طریق عمل مستقیم به عنوان مواد استروژنیک (مثل قرص‌های ضد بارداری خوراکی، فیتواستروژن‌ها، دی‌یتالیس) یا با مهار سنتز آندروژن (مثل کتوکازول) یا مهار عمل آندروژن (مثل اسپرونولاکتون) باعث ژنیکوماستی شوند.

از آنجا که تا دوسوم پسران پیش از بلوغ و نیمی از مردان بستری شده بافت غددی قابل لمس خوش خیم دارند، بررسی

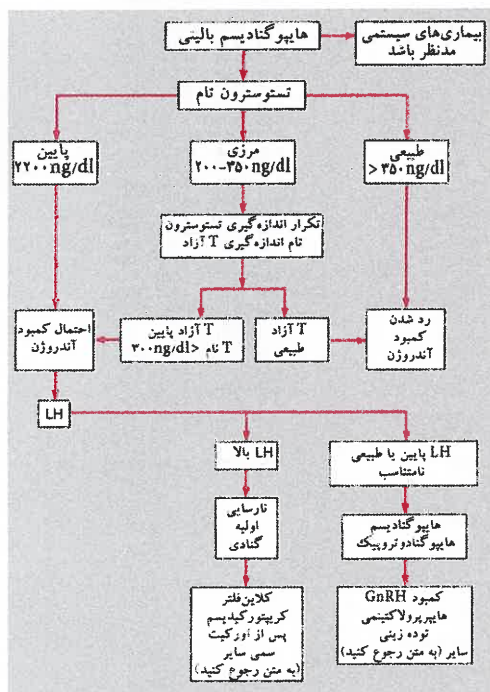
افزایش نسبت استروژن به آندروژن است. ژنیکوماستی حقیقی با قطر بیش از ۴ سانتی‌متری بافت غددی همراه است و معمولاً دردناک است. بزرگ شدن بافت غددی باید از بافت چربی مازاد افتراق داده شود: بافت غددی سفت‌تر است و حاوی طناب‌های شبه فیبروز است. ژنیکوماستی به صورت یک پدیده‌ی فیزیولوژیک طبیعی در نوزادان (به علت انتقال فراجفتی استروژن‌های مادری و جفتی)، طی بلوغ (نسبت بالای استروژن - به - آندروژن در مراحل اولیه‌ی بلوغ)، و با افزایش سن (افزایش بافت چربی و افزایش فعالیت آروماتاز) رخ می‌دهد، ولی می‌تواند از شرایط پاتولوژیک مرتبط با کمبود آندروژن یا استروژن مازاد نیز حاصل شود. شیوع ژنیکوماستی با افزایش سن و شاخص توده‌ی بدنی (BMI) افزایش می‌یابد که احتمالاً به علت افزایش فعالیت آروماتاز در بافت چربی است. داروهایی که متابولیسم یا عمل آندروژن را تغییر می‌دهند نیز ممکن است باعث ژنیکوماستی شوند. خطر نسبی سرطان پستان در مردان مبتلا به ژنیکوماستی افزایش می‌یابد، البته خطر مطلق نسبتاً کم است.

### ژنیکوماستی پاتولوژیک

کمبود آندروژن با هر علتی می‌تواند منجر به ژنیکوماستی شود که نشان‌دهنده‌ی افزایش نسبت استروژن - به - آندروژن است، زیرا سنتز استروژن از طریق آروماتیزه کردن آندروژن‌های باقی‌مانده‌ی آدرنالی و گنادی همچنان رخ می‌دهد. ژنیکوماستی مشخصه‌ی سندرم کلاین فلتر (فصل ۴۱۰) است. اختلالات عدم حساسیت به آندروژن نیز باعث ژنیکوماستی می‌شوند. ممکن است تولید استروژن اضافی به علت تومورها (از جمله تومورهای سلولی سرتولی به تنهایی یا در همراهی با سندرم پوتز جگر<sup>۱</sup> یا مجموعه‌ی کارنی<sup>۲</sup>) رخ دهد. تومورهایی که hCG تولید می‌کنند (نظیر برخی تومورهای بیضه)، سنتز استروژن را در سلول‌های لیدیگ تحریک می‌کنند. افزایش تبدیل آندروژن‌ها به استروژن‌ها می‌تواند نتیجه‌ی افزایش فراهمی پیش‌ماده (آندروستن دیون) برای تشکیل خارج غده‌ای استروژن (CAH) و یرکاری تیروئید، و اکثر تومورهای زنانه‌ساز آدرنال) یا کاهش کاتابولیسم آندروستن دیون (بیماری کبدی) باشد، که سبب انحراف پیش‌سازهای استروژن به سمت آروماتاز در محل‌های محیطی می‌شود. چاقی با افزایش آروماتیزه شدن

1- Peutz-Jegher Syndrome

2- Carney complex



**شکل ۶-۴۱۱** ارزیابی هایپوگنادیسم. GnRH، هورمون آزادکننده‌ی گنادوتروپین؛ LH، هورمون لوتینه‌کننده؛ T، تستوسترون.

## تغییرات مرتبط با سالخوردگی در عملکرد تولیدمثلی فرد مذکر

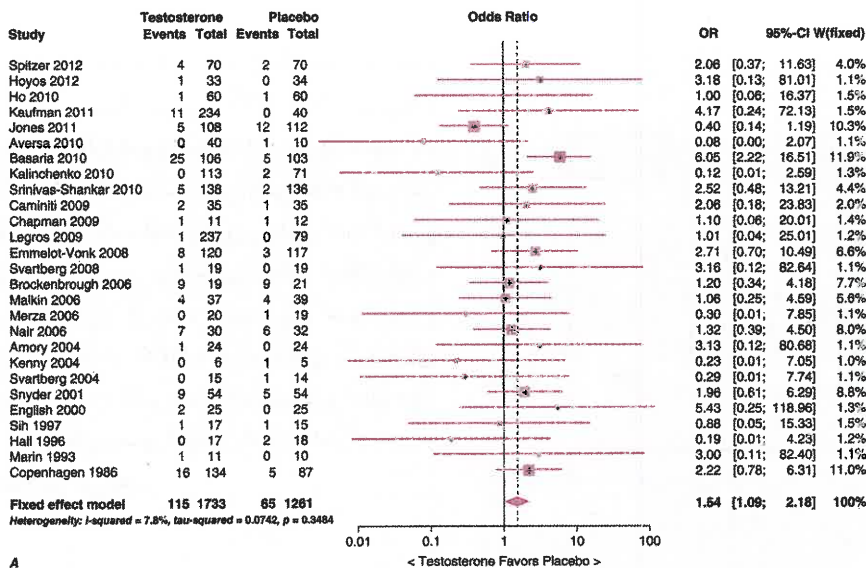
تعدادی از مطالعات مقطعی و طولی (مثل، مطالعه‌ی طولی سالخوردگی بالتیمور، مطالعه قلب فرامینگهام، مطالعه سالخوردگی مردان ماساچوست و مطالعه سالخوردگی مردان اروپایی) اثبات کرده‌اند که غلظت تستوسترون با پیشرفت سالخوردگی کاهش می‌یابد. این کاهش مرتبط با سن در دهی سوم زندگی آغاز می‌شود و به آرامی پیشرفت می‌کند؛ سرعت کاهش غلظت تستوسترون در مردان چاق، مردان مبتلا به بیماری مزمن و در آنهایی که دارو مصرف می‌کنند، بیش‌تر از مردان مسن سالم است. از آنجا که غلظت SHBG در مردان مسن بالاتر از مردان جوان است با افزایش سن غلظت تستوسترون آزاد یا فراهمی زیستی بیش‌تر از غلظت تستوسترون تام کاهش می‌یابد. کاهش مرتبط با سن در

دقیق و مداخله در تمام مردانی که با ژنیکوماستی مراجعه می‌کنند، ضروری نیست (شکل ۵-۴۱۱). علاوه بر اندازه ژنیکوماستی، در موارد شروع اخیر، رشد سریع، بافت دردناک، و رخ دادن در فرد لاغر، باید ارزیابی وسیع انجام شود. این ارزیابی باید شامل یک سابقه‌ی دارویی دقیق، اندازه‌گیری و معاینه‌ی بیضه‌ها، بررسی نرینه‌سازی، ارزیابی عملکرد کبد و اندازه‌گیری هورمون‌ها (از جمله تستوسترون، استرادیول و آندروستن دیون، LH و hCG) باشد. در مردانی با بیضه‌های بسیار کوچک برای رد کلاین فلتر، کاریوتایپ باید انجام شود. علی‌رغم بررسی‌های وسیع، اتیولوژی تنها در کمتر از نیمی از بیماران مشخص می‌شود.

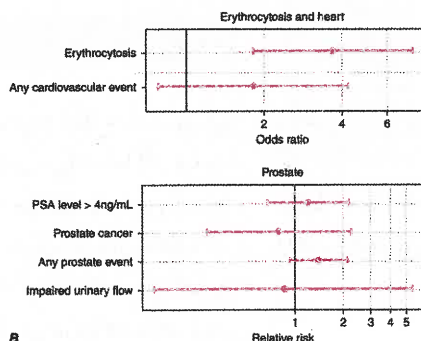
## درمان ژنیکوماستی

هنگامی که علت اولیه قابل شناسایی و اصلاح باشد، بزرگی پستان معمولاً طی چند ماه فروکش می‌کند. اما اگر مدت زمان ژنیکوماستی طولانی باشد، جراحی مؤثرترین درمان است. اندیکاسیون‌های جراحی عبارت‌اند از: مشکلات شدید روانی و/یا زیبایی، درد یا رشد ادامه‌دار، یا شک به بدخیمی. در بیمارانی که ژنیکوماستی دردناک دارند و در کسانی که جراحی در آنها قابل انجام نیست، درمان با آنتی‌استروژن‌ها مانند تاموکسیفن ( $20 \text{ mg/d}$ ) می‌تواند درد و اندازه بافت پستان را در بیش از نیمی از بیماران کاهش دهد. در کارآزمایی‌های کوچک آنتاگونیست‌های گیرنده‌ی استروژن (تاموکسیفن، و رالوکسیفن)، کاهش اندازه پستان در مردان مبتلا به ژنیکوماستی پیش از بلوغ گزارش شده است، اما پس‌رفت کامل بزرگی پستان، با استفاده از آنتاگونیست‌های گیرنده‌ی آندروژن نامعمول است. مهارکننده‌های آروماتاز می‌توانند در مراحل اولیه‌ی فاز تکثیری اختلال مؤثر باشند. اما در کارآزمایی‌های تصادفی شده در مردانی مبتلا به ژنیکوماستی تثبیت شده، آناستروژول اثربخشی بیش‌تری از دارونمار در کاهش اندازه پستان نداشته است. تاموکسیفن در پیش‌گیری و درمان بزرگی و درد پستان در مردان مبتلا به سرطان پستان که درمان آنتی آندروژن دریافت می‌کنند، مؤثر است.





A



B

**شکل ۷-۴۱۱** فراتحلیل وقایع مضر پروستاتی و قلبی عروقی مرتبط با درمان تستوسترون. A. فراتحلیلی از وقایع قلبی عروقی در کارآزمایی‌های تصادفی تستوسترون با مدت ۱۲ هفته یا بیش‌تر. انتخابی تصادفی برای دریافت تستوسترون با افزایش قابل توجه خطر وقایع قلبی عروقی مرتبط بوده است (نسبت شانس [OR] ۱/۵۴). B. خطر نسبی وقایع پروستاتی و حدود اطمینان ۹۵٪ آن در یک فراتحلیل از کارآزمایی‌های تصادفی تستوسترون. PSA، آنتی‌ژن مختص پروستات.

کاهش پیدا کند. رویکرد به ارزیابی هیپوگنادیسم در شکل ۶-۴۱۱ خلاصه شده است.

در زمینه‌یابی‌های اپیدمیولوژیک، غلظت‌های پایین تستوسترون آزاد و فراهم‌زیستی با کاهش توده و قدرت عضلات اسکلتی زائده‌ای<sup>۱</sup>، کاهش عملکرد فیزیکی گزارش شده توسط خود فرد، افزایش توده چربی احشایی، مقاومت به انسولین و افزایش خطر بیماری عروقی کرونری و مرگ‌ومیر مرتبط شده است. البته این ارتباطات ضعیف است. آنالیز علایم و نشانه‌ها در مردان مسن‌تر در مطالعه سالخوردگی

تستوسترون ناشی از نقص‌ها در تمام سطوح محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - بیضه است: ترشح پالسی GnRH تضعیف می‌شود، پاسخ LH به GnRH کاهش می‌یابد و پاسخ بیضه به LH مختل می‌شود. با این حال، افزایش تدریجی LH با سالخوردگی مطرح‌کننده‌ی آن است که علت اصلی کاهش سطح آندروژن‌ها، اختلال عملکرد بیضه است. از اصطلاح آندروپوز برای اشاره به کاهش مرتبط با سن در غلظت تستوسترون استفاده شده است؛ این اصطلاح یک نام‌گذاری اشتباه است زیرا هیچ زمان مشخصی وجود ندارد که در آن غلظت تستوسترون به صورت ناگهانی

علایم یا ویژگی‌های فیزیکی قابل انتساب به کمبود آندروژن را دارند، محدود می‌شود. درمان با تستوسترون در تمام مردان مسن دارای سطح پایین تستوسترون توصیه نمی‌شود. ممکن است در مردان مسن با علایم قابل توجه کمبود آندروژن که سطح تستوسترون کمتر از  $200 \text{ ng/dl}$  دارند، درمان با تستوسترون به صورت فردی در نظر گرفته شود و باید پس‌گفتگوی دقیق پیرامون خطرات و فواید آن انجام شود («جایگزینی تستوسترون» را در پایین ببینید). ریخت‌شناسی بیضه، تولید اسپرم و باروری تا سنین بالا در مردان حفظ می‌شوند. اگرچه نگرانی‌هایی در مورد افزایش جهش‌های سلول زایا و اختلال مکانیسم‌های ترمیم در ارتباط با سن وجود دارد، شواهد واضحی مبنی بر افزایش فراوانی آنیوپلوئیدی‌های کروموزومی در اسپرم مردان مسن‌تر وجود ندارد. با این حال، بروز بیماری‌های اتوزومی غالب نظیر آکندروپلازی، پولیپوز کولون، سندرم مارفان و سندرم آپرت، در فرزندان مردان مسن افزایش می‌یابد که بر انتقال جهش بدمعنی تک‌گیر منطبق است. سن بالای پدری ممکن است با افزایش میزان جهش‌های نوپدید همراه باشد که ممکن است در افزایش خطر بیماری‌های تکاملی عصبی مانند اسکیزوفرنی و اوتیسم مشارکت کند. جهش‌های پیکری در سلول‌های زایای فرد مذکر که تکثیر سلول‌های زایا را ارتقاء می‌بخشند، می‌توانند به گسترش درون بیضه‌ای دودمان‌های جهش‌یافته منجر شوند که باعث انتشار سلول‌های زایای حامل این جهش‌های بیماری‌زا و افزایش خطر جهش‌ها در فرزندان پدران مسن‌تر می‌شود (فرضیه «انتخاب خودخواهانه‌ی اسپرماتوگونی»).

### رویکرد به بیمار:

#### کمبود آندروژن

هایپوگنادیسم اغلب با کاهش تمایل جنسی، دفعات کاهش‌یافته‌ی فعالیت جنسی، ناتوانی در حفظ نعوظ، کاهش رشد ریش، از دست رفتن نوده‌ی عضلانی، کاهش اندازه بیضه و زنیکوماستی مشخص می‌شود. اختلال نعوظ و کمبود آندروژن دو اختلال بالینی مجزا هستند که

مردان اروپایی، یک ارتباط سندر می‌میان علایم جنسی با سطح تستوسترون تام کمتر از  $320 \text{ ng/dL}$  و سطوح تستوسترون آزاد کمتر از  $64 \text{ pg/mL}$  را در مردان مسن‌تری که در جامعه زندگی می‌کنند، آشکار ساخت. در مرورهای نظام‌مند کارآزمایی‌های شاهددار تصادفی، درمان با تستوسترون در مردان مسن سالم با تستوسترون پایین یا حد پایین طبیعی در مقایسه با دارونما با افزایش بیش‌تری در توده‌ی بدون چربی بدن، قدرت چنگ‌زدن<sup>۱</sup> و عملکرد فیزیکی گزارش شده توسط خود فرد مرتبط شده است. درمان تستوسترون تراکم معدنی استخوان بالاتری را در ستون فقرات (ولی نه استخوان ران) نیز القا کرد. درمان با تستوسترون در مردان مسن مبتلا به اختلال عملکرد جنسی و سطح مشخصاً پایین تستوسترون، میل جنسی را بهبود بخشید، ولی اثر تستوسترون بر نعوظ و پاسخ‌دهی به مهارکننده‌های انتخابی فسفودی‌استراز متناقض بوده است. نشان داده شده است که درمان با تستوسترون باعث بهبودی امتیاز افسردگی، خطر شکستگی، عملکرد شناختی، پاسخ به مهارکننده‌های انتخابی فسفودی‌استراز، یا پیامد بالینی در مردان مسن می‌شود. همچنین، نه خطرات و نه فواید بالینی بلندمدت درمان با تستوسترون در مردان مسن توسط کارآزمایی‌هایی با قدرت کافی مشخص نشده است. اگرچه شواهدی مبنی بر ایجاد سرطان پروستات توسط تستوسترون وجود ندارد، اما نگرانی‌هایی وجود دارد که ممکن است درمان با تستوسترون باعث رشد سرطان پروستات بدون علامت شود. درمان با تستوسترون با افزایش خطر شناسایی وقایع پروستاتی همراه است (شکل ۷-۴۱۱).

یک کارآزمایی تصادفی تستوسترون در مردان مسن با محدودیت حرکت و بار بالای بیماری‌های مزمن (نظیر دیابت، بیماری قلبی، فشارخون بالا و هایپرلیپیدمی)، در مردانی که در بازوی تستوسترون مطالعه قرار گرفته بودند، نسبت مردان بازوی دارونما، وقایع پرتعداد قلبی عروقی را گزارش کرد. از آن زمان، دو تحلیل گذشته‌نگر بزرگ از پایگاه‌های داده‌ی بیماران، فراوانی بیش‌تر وقایع قلبی عروقی (از جمله انفارکتوس میوکارد) را در مردانی با بیماری قلبی قبلی گزارش کرده‌اند (شکل ۷-۴۱۱).

غیربالگری جمعیتی تمام مردان مسن برای سطح تستوسترون پایین، توصیه نمی‌شود و آزمایش به مردانی که

هایپوگنادیسم اولیه (LH بالا) یا ثانویه (LH پایین یا طبیعی نامتناسب)، LH باید اندازه‌گیری شود. سطح افزایش‌یافته‌ی LH نشان‌دهنده‌ی آن است که نقص در سطح بیضه می‌باشد. علل شایع نارسایی اولیه بیضه شامل سندرم کلاین فلتز، عفونت HIV، کریپتورکدیسیم اصلاح شده، داروهای شیمی‌درمانی برای سرطان، پرتوئابی، اورکیکتومی جراحی، یا اورکیکت عفونی قبلی می‌شود. مگر در صورت مشخص بودن علت نارسایی اولیه بیضه، برای رد سندرم کلاین فلتز در مردانی که تستوسترون پایین و LH افزایش‌یافته دارند، باید کاربوتیپ انجام شود. مردانی که تستوسترون پایین و LH «طبیعی نامتناسب» یا پایین دارند، مبتلا به هایپوگنادیسم ثانویه هستند؛ نقص آنها در سطح هیپوتالاموس - هیپوفیز قرار دارد. علل شایع هایپوگنادیسم ثانویه اکسایبی عبارت‌اند از: ضایعات فضاگیر در زین ترکی، هایپرپرولاکتینمی، ناخوشی مزمن، هموکروماتوز، ورزش زیاد و استفاده از استروئیدهای آندروژنیک آنابولیک، اپیوم‌ها، ماری‌جوانا، گلوکوکورتیکوئیدها و الکل. اندازه‌گیری PRL و اسکن MRI از ناحیه هیپوتالاموس - هیپوفیز می‌تواند به رد وجود ضایعه‌ی فضاگیر کمک کند. بیمارانی که علل شناخته شده‌ی هایپوگنادیسم هایپوگنادوتروپیک در آنها رد شده باشد به عنوان IHH طبقه‌بندی می‌شوند. برای علل مادرزادی هایپوگنادیسم هایپوگنادوتروپیک (مانند سندرم کالمن) تشخیص داده شدن در اوایل بزرگسالی، مورد غیرمعمولی نیست.

می‌توانند به طور هم‌زمان در مردان میانسال یا مسن‌تر وجود داشته باشند. کمتر از ۱۰٪ بیماران مبتلا به اختلال نعوظ کمبود تستوسترون دارند. بنابراین در مردانی که با اختلال نعوظ مراجعه می‌کنند ارزیابی از نظر کمبود آندروژن مفید است. به جز موارد شدید، تشخیص این ویژگی‌های بالینی کمبود آندروژن از تغییراتی که به علت پیری طبیعی رخ می‌دهند، ممکن است دشوار باشد. به علاوه، ممکن است کمبود آندروژن به صورت تدریجی ایجاد شود. چندین مطالعه همه‌گیرشناسی (نظیر مطالعه‌ی قلب فرامینگهام، مطالعه سالخوردگی مردان ماساچوست، مطالعه طولی سالخوردگی بالتیمور و مطالعه‌ی شکستگی‌های ناشی از استئوپروز در مردان شیوع بالای سطح پایین تستوسترون در مردان میانسال و مسن‌تر را گزارش کرده‌اند. کاهش مرتبط با سن در تستوسترون باید از هایپوگنادیسم کلاسیک ناشی از بیماری‌های بیضه، هیپوفیز و هیپوتالاموس افتراق داده شود.

هنگامی که علائم یا خصوصیات بالینی مطرح‌کننده‌ی احتمال کمبود آندروژن باشد، ارزیابی آزمایشگاهی با اندازه‌گیری تستوسترون تام، ترجیحاً در صبح و با استفاده از یک روش قابل اتکا (مانند LC-MS/MS که با یک استاندارد بین‌المللی تستوسترون، کالیبره شده باشد) آغاز می‌شود (شکل ۶-۴۱). غلظت تستوسترون پایین، کمتر از  $300 \text{ ng/dL}$  که با یک روش قابل اتکا ارزیابی شده باشد به همراه علائم، شاهی بر کمبود تستوسترون است. سطح تستوسترون اوایل صبح بیش از  $400 \text{ ng/dL}$  تشخیص کمبود آندروژن را غیرمحمتمل می‌سازد. در مردانی با سطح تستوسترون بین  $200$  و  $400 \text{ ng/dL}$  سطح تستوسترون تام باید تکرار شود و سطح تستوسترون آزاد اندازه‌گیری گردد. در مردان مسن‌تر و در بیمارانی که مبتلا به سایر اختلالات بالینی هستند که با تغییر در سطح SHBG مرتبط است، اندازه‌گیری مستقیم تستوسترون آزاد توسط دیالیز متوازن می‌تواند در آشکار ساختن کمبود تستوسترون مفید باشد.

زمانی که کمبود آندروژن با غلظت‌های مداوماً پایین تستوسترون تأیید شد، برای طبقه‌بندی بیماران به

## درمان کمبود آندروژن

### گنادوتروپین‌ها

درمان با گنادوتروپین برای تثبیت یا بازگرداندن باروری در بیماران دچار کمبود گنادوتروپین به هر علتی، استفاده می‌شود. چندین فراورده گنادوتروپین در دسترس است. گنادوتروپین یائسگی انسان و hMG (خالص شده از ادرار زنان پس از یائسگی) حاوی  $75 \text{ IU FSH}$  و  $75 \text{ IU LH}$  در هر ویال است. hCG (خالص شده از ادرار زنان حامله) فعالیت FSH کمی دارد و از نظر تولید تستوسترون توسط

گنادوتروپینی در مردان هاپیوگنادوتروپیک، حجم بیضه در زمان مراجعه و زمان بروز بیماری است. به طور کلی، در مردانی که حجم بیضه بیش از ۸mL است میزان پاسخ به درمان بهتر از آنهایی است که حجم بیضه بیش از ۴mL دارند. بیمارانی که پس از بلوغ دچار هاپیوگنادوتروپیسیم می‌شوند میزان موفقیت بالاتری نسبت به آنهایی که هرگز دچار تغییرات بلوغ نمی‌شوند، دارند. معمولاً امکان آغاز مجدد اسپرماتوزن با hCG تنها وجود دارد، و میزان موفقیت در مردانی با شروع هاپیوگنادیسیم بعد از بلوغ بالا است. وجود ناهنجاری اولیه بیضه (مانند کریپتورکیدیسم) پاسخ بیضه به درمان با گنادوتروپین را تضعیف خواهد کرد. درمان قبلی با آندروژن، مانع درمان بعدی با گنادوتروپین نخواهد شد، هرچند بعضی مطالعات مطرح می‌کنند که پاسخ به درمان بعدی با گنادوتروپین را تضعیف می‌کند.

### جایگزینی تستوسترون

درمان با آندروژن برای بازگرداندن سطح تستوسترون به حد طبیعی برای اصلاح خصوصیات کمبود آندروژن ضروری است. جایگزین تستوسترون، میل جنسی و مجموع فعالیت جنسی را بهبود می‌بخشد؛ انرژی، توده عضلانی بدون چربی و تراکم استخوان را افزایش می‌دهد؛ و توده چربی را کاهش می‌دهد. فواید جایگزینی تستوسترون تنها در مردانی که کمبود آندروژن ثبت شده دارند، اثبات شده است؛ کمبود آندروژن توسط سطوح تستوسترون بسیار پایین‌تر از حد طبیعی نمودار می‌شود.

تستوسترون به صورت فرمولاسیون‌های متنوع با فارماکوکینتیک‌های مجزا، در دسترس است (جدول ۳-۴۱۱). تستوسترون به عنوان یک پیش هورمون عمل کرده و توسط آروماتاز به  $\beta$  ۱۷- استرادیول و توسط  $\alpha$  ۵- ردوکتاز به  $\alpha$  ۵- دی هیدرو تستوسترون تبدیل می‌شود. بنابراین هنگامی ارزیابی فرمولاسیون‌های تستوسترون، این‌که یک فرمولاسیون علاوه بر غلظت نرمال تستوسترون، قادر به دستیابی به غلظت فیزیولوژیک DHT و استرادیول نیز باشد، مهم است. اگرچه غلظت تستوسترون در حد انتهایی پایینی طیف طبیعی در افراد مذکر، می‌تواند عملکرد جنسی را احیاء کند، این‌که آیا

سلول‌های لیدیک مشابه LH است. امروزه LH نوترکیب در دسترس قرار دارد. به علت گران بودن hMG درمان معمولاً با hCG تنها آغاز شده و بعداً برای ارتقای مراحل وابسته به FSH در تکامل اسپرماتید، hMG به آن افزوده می‌شود. FSH نوترکیب انسان (hFSH) در حال حاضر در دسترس است و اگرچه از زیر واحد  $\beta$  بالغ hFSH نوترکیب ۷ آمینواسید کمتر دارد، اما از نظر فعالیت زیستی و فارماکوکینتیک در آزمایشگاه و در بدن، از hFSH خالص شده‌ی ادراری قابل تفکیک نیست. hFSH نوترکیب به صورت آمپول‌های حاوی ۷۵ IU ( $75 \mu\text{g}$  FSH) موجود است؛ بیش از ۹۹٪ محتوای پروتئینی این آمپول‌ها hFSH نوترکیب است. هنگامی که با استفاده از درمان ترکیبی LH و FSH اسپرماتوزن احیا شود، hCG به تنهایی برای حفظ اسپرماتوزن کافی خواهد بود.

اگرچه رژیم‌های درمانی مختلفی استفاده می‌شوند، ۲۰۰۰-۱۰۰۰ IU hCG یا LH نوترکیب انسان (rhLH) به صورت داخل عضلانی سه بار در هفته، یک دوز شروع معقول است. سطح تستوسترون باید ۶ تا ۸ هفته بعد و ۴۸ تا ۷۲ ساعت پس از تزریق hCG یا rhLH اندازه‌گیری شود؛ دوز rhLH/hCG باید برای دستیابی به تستوسترون در حد میانه‌ی طیف نرمال، تنظیم شود. شمارش اسپرم‌ها باید به صورت ماهانه پایش شود. بازگشت اسپرماتوزن ممکن است چندین ماه زمان ببرد؛ بنابراین، مهم است که از پیش به بیمار در مورد طول مدت و هزینه بالقوه‌ی درمان اخطار داده شده و احتمال محافظه کارانه‌ای از موفقیت به وی ارایه شود. اگر پس از ۶ ماه از درمان با hCG تنها، تستوسترون در حد میانه‌ی طیف نرمال است ولی شمارش اسپرم پایین است، FSH باید افزوده شود. این کار را می‌توان با استفاده از hMG، hFSH بسیار خالص شده‌ی ادراری یا hFSH نوترکیب انجام داد. انتخاب دوز FSH تجربی است. یک مورد شایع، شروع با افزودن ۷۵ IU از FSH سه بار در هفته در همراهی با تزریقات rhLH/hCG است. اگر پس از ۳ ماه از درمان ترکیبی تراکم اسپرم هم‌چنان پایین باشد، دوز FSH باید به ۱۵۰ IU افزایش می‌یابد. گاهی ممکن است بازگشت اسپرماتوزن ۲۴-۱۸ ماه  $\geq$  زمان ببرد.

بهترین پیش‌بینی‌کننده‌های موفقیت استفاده از درمان



فارماکولوژی بالینی برخی از فرمولاسیون‌های تستوسترون					
فرمولاسیون	رژیم	پس‌روفاایل فارماکوکینتیک	E <sub>2</sub> و DHT	مزایا	معایب
تستوسترون افانتات یا سیپونات	۱۵۰-۲۰۰mg IMq2wk یا ۷۵-۱۰۰mg/wk	پس از یک تزریق مفرد IM سطوح سرمی T به حد بالاتر از طبیف فیزیولوژیک می‌رسد، سپس به آرامی تا پایان فاصله بین روزها به حد طبیف هیپوگنادی کاهش می‌یابد.	سطوح DHT و E <sub>2</sub> به نسبت افزایش سطح T بالا می‌رود؛ نسبت‌های T:DHT و T:E تغییر نمی‌کنند.	علائم کمبود آندروژن را اصلاح می‌کند؛ در صورت تزریق توسط خود فرد نسبتاً ارزان قیمت است؛ انعطاف‌پذیری دوزبندی	نیاز به تزریق IM ایجاد فراز و نشیب در سطح سرمی T
ژل‌های سطحی و محلول‌های آگزیریلاری تستوسترون	در دسترس به صورت ساشه، پمپ، لوله	در صورت استفاده از دوزهای مناسب، این فرمولاسیون‌های سطحی سطوح سرمی T و E <sub>2</sub> را به طری فیزیولوژیک در فرد مذکر برمی‌گردانند	نسبت به مردان سالم با فعالیت گنادی طبیعی در مردان درمان نشده با ژل‌های خلال پوستی، سطح DHT سرم بالاتر و نسبت T:DHT پایین‌تر است.	علائم کمبود آندروژن را اصلاح می‌کند، انعطاف‌پذیری دوزاز، راحتی استفاده و تحمل پوستی خوبی فراهم می‌کند.	پتانسیل انتقال به همسر یا کودک توسط تماس مستقیم پوست به پوست؛ تحریک پوستی در کسر کوچکی از مردان درمان شده؛ اختلاف قابل توجه بین فردی و درون فردی در سطح T حین درمان
چسب‌های پوستی تستوسترون	۱ تا ۲ چسب پوستی، طراحی شده برای انتقال اسمی ۵-۱۰mg طی ۲۴ ساعت، استفاده روی پوستی که تحت فشار نباشد، هر روز	سطح T DHT و E <sub>2</sub> سرم را به حد فیزیولوژیک مردان باز می‌گردانند.	سطوح E <sub>2</sub> :T و T:DHT در حد فیزیولوژیک مردان است.	راحتی استفاده، علائم کمبود آندروژن را اصلاح می‌کند.	سطح سرمی T در برخی مردان مبتلا به کمبود آندروژن ممکن است در حد پایینی باشد؛ این مردان به استفاده‌ی روزانه از ۲ چسب پوستی نیاز دارند؛ تحریک پوستی

## فارماکولوژی بالینی برخی از فرمولاسیون های تستوسترون (ادامه)

جدول ۳-۴۱۱

فرمولاسیون	رژیم	پسروفایل فارماکوکینتیک	E <sub>2</sub> و DHT	مزایا	معایب
قرص های بیوادهسیو گونه ای تستوسترون	قرص های بیوادهسیو با آزاد شدن کنترل شده ی ۳۰ میلی گرمی، دو بار در روز	جذب از مخاط گونه	طبیعی کردن T و DHT در مرد مبتلا به هایپوگنادیسم	علائم کمبود آندروژن در مردان سالم مبتلا به هایپوگنادیسم را اصلاح می کند.	در محل استفاده از چسب در بسیاری از بیماران دیده نمی شود.
گلوله های تستوسترون (pellets)	۲ تا ۶ گلوله با کارسگذاری زیرجلدی؛ دوز و رژیم با توجه به فرمولاسیون تفاوت می کند	بسته به فرمولاسیون، T سرم در یک ماه به حداکثر خود می رسد و سپس برای ۳ تا ۶ ماه در طیف طبیعی باقی می ماند.	نسبت های T:DHT و T:E <sub>2</sub> تغییر نمی کنند.	علائم کمبود آندروژن را اصلاح می کند.	نیازمند برش جراحی برای قرار دادن است؛ گلوله ها ممکن است به طور خودبه خودی خارج شوند.
۱۷-α-متیل تستوسترون	این ترکیب ۱۷-α-اکلیل به علت پتانسیل سمیت کبدی نباید استفاده شود.	فعال از راه خوراکی			پاسخ بالینی متغیر است؛ پتانسیل سمیت کبدی؛ نباید برای درمان کمبود آندروژن استفاده شود.
تستوسترون آندکانوات خوراکی <sup>a</sup>	۴۰-۸۰mg PO tid با bid همراه عذا	T آندکانوات هنگامی که در اولئیک اسید تجویز شود با دورزن سیستم پورت از طریق لنفانیک ها جذب می شود؛ تفاوت قابل توجه در یک فرد در روزهای مختلف و بین افراد	نسبت بالای T: DHT	راحت بودن مصرف خوراکی	در ایالات متحده تأیید نشده است؛ پاسخ بالینی متغیر، سطح T سرمی متغیر، نسبت بالای T:DHT

فارماکولوژی بالینی برخی از فرمولاسیون‌های تستوسترون (ادامه)					جدول ۳-۴۱۱
فرمولاسیون	رژیم	پروفاصل	E <sub>2</sub> و DHT	مزایا	معایب
تستوسترون	رژیم اروپایی	هنگامی که در	سطح E <sub>2</sub> و DHT	علائم کمبود	نیاز به تزریق IM؛
آندکانوات در	IM ۱۰۰۰mg و	دوزهای	متناسب با	آندروژن را	حجم بالا
روغن	بیس ۱۰۰۰mg	۷۵-۱۰۰mg	افزایش سطح T	اصلاح می‌کند؛	(۴mL) دارد؛ در
طولانی‌انر	در هفته ۶	IM تجویز شود،	بالا می‌رود؛	نیازمند	تعداد بسیار
تزریقی <sup>a</sup>	۱۰۰۰mg هر	سطوح T سرمی	نسبت‌های	تجویزهای	کمی از مردان
	۱۰-۱۴ هفته	در بسیاری از	DHT: T و	کم‌تعداد است	سرفه بلافاصله
		مردان درمان	T: E <sub>2</sub> تغییر		بعد از تجویز،
		شده در طیف	نمی‌کند.		گزارش شده
		طبیعی حفظ			است.
		می‌شود			
چسب پوستی <sup>a</sup>	۲ عدد چسب	سطح سرمی T و	نسبت‌های	۲ روز باقی می‌ماند	انسدک تحریک
تستوسترون در	۶۰cm <sup>۲</sup> کسه	E <sub>2</sub> و DHT را	T: DHT و		پوستی
بسترادهسیو	حدود ۴/Amg	به طیف طبیعی	T: E <sub>2</sub> در طیف		
	در روز به فرد	بازمی‌گرداند	طبیعی هستند.		
	می‌رساند				

این فرمولاسیون‌ها در ایالات متحده برای استفاده بالینی تأیید نشده‌اند ولی خارج از ایالات متحده در بسیاری از کشورها در دسترس هستند. پزشکان در کشورهایی که این داروها در آن فراهم است باید از رژیم‌های دارویی تأیید شده تبعیت کنند.

اختصارات: DHT، دی‌هیدروتستوسترون؛ E<sub>2</sub>، استرادیول؛ T، تستوسترون

هپاتوما، این فرمولاسیون‌ها نباید برای جایگزینی تستوسترون استفاده شوند. آنژیوادم ارثی ناشی از کمبود C1 استراز تنها استثناء در این توصیه کلی است؛ در این حالت، آندروژن‌های ۱۷α- آلکیلۀ خوراکی به علت تحریک سنتز کبدی مهارکننده‌ی C1 استراز مفید هستند.

سطح تستوسترون در حد پایین طبیعی می‌تواند تراکم معدنی استخوان و توده‌ی عضلانی را حفظ کند، مشخص نیست. توصیه جاری، رساندن تستوسترون به میانه‌ی گستره‌ی طبیعی است.

**اشکال تزریقی تستوسترون** استریفیه شدن تستوسترون در موقعیت ۱۷β- هیدروکسی مولکول را آبریز کرده و طول مدت اثر آن را افزایش می‌دهد. رهاشدن آهسته‌ی تستوسترون استراز از مخزن روغنی در عضله، مسئول دوره‌ی اثر طولانی آن است. هرچه زنجیر جانبی بلندتر باشد، آبریزی استر و طول دوره‌ی اثر بیش‌تر می‌شود. بنابراین تستوسترون انانتات، سیپونات و آندکانوات به علت زنجیرهای جانبی بلندتر، اثر طولانی‌تری نسبت به

**مشقات خوراکی تستوسترون** تستوسترون بعد از مصرف خوراکی به خوب جذب می‌شود، اما به سرعت طی اولین عبور از کبد تخریب می‌شود. بنابراین دستیابی به سطح خونی تستوسترون طول کشنده پس از تجویز خوراکی تستوسترون کریستالین، دشوار است. مشتقات ۱۷α- آلکیلۀ تستوسترون (مثل ۱۷α- متیل تستوسترون، اگزاندرون، فلوتوکسی مسترون) نسبتاً به تخریب کبدی مقاوم هستند و می‌توان آنها را به صورت خوراکی تجویز کرد؛ اما، به علت پتانسیل سمیت کبدی شامل زردی کلاستایک، پلیوز<sup>۱</sup> و

علت اختلاف در جذب پوستی و پاکسازی پلاسماهی تستوسترون، تفاوت‌های بین فردی و درون فردی مقابل ملاحظه‌ای در سطح تستوسترون در مردان درمان شده با ژل تستوسترون وجود دارد. در نتیجه، پایش سطح تستوسترون سرم و تنظیم چندها دوز ممکن است برای رسیدن و حفظ سطح تستوسترون در گستره‌ی هدف مورد نیاز باشد.

**تستوسترون ادهسیو گونه‌ای** قرص تستوسترون گونه‌ای که به مخاط گونه می‌چسبد و در حین این‌که به آرامی حل می‌شود، تستوسترون آزاد می‌کند، تأیید شده است. پس از دو بار مصرف قرص ۳۰ میلی‌گرمی در روز، تستوسترون سرم در اکثر مردان هاپیوگناد درمان شده در گستره‌ی طبیعی برای افراد مذکر حفظ می‌شود. اثرات جانبی شامل زخم مخاط گونه و مشکلات لثه‌ای در تعدادی از بیماران می‌شود. اثر غذا و مسواک‌زدن بر جذب، به طور دقیق مطالعه نشده است.

ایمپلنت‌های تستوسترون کریستالین می‌تواند به وسیله‌ی تروکار از خلال یک برش کوچک در بافت زیر جلدی قرار داده شود. تستوسترون به وسیله‌ی خوردگی سطحی ایمپلنت آزاد شده و جذب گردش سیستمیک می‌شود. دو تا شش ایمپلنت ۲۰۰ میلی‌گرمی می‌توانند تستوسترون را تا ۶ ماه در حد میانه تا بالای نرمال حفظ کنند. اشکالات بالقوه شامل برش دادن پوست برای قراردادن و برداشتن و خروج خود به خودی و فیبروز در محل ایمپلنت می‌شود.

**فرمولاسیون‌های تستوسترون غیر قابل دسترس در ایالات متحده** زمانی که تستوسترون آندکانوات به صورت خوراکی در اولتیک اسید مصرف شود، ترجیحاً از طریق لنفاتیک‌ها به گردش سیستمیک جذب می‌شود و از تخریب در اولین عبور از کبد در امان می‌ماند. دوزهای ۴۰ تا ۸۰ میلی‌گرم خوراکی، دو یا سه بار در روز، به طور معمول استفاده می‌شوند. با این حال پاسخ‌های بالینی متفاوت و کمتر از حد مطلوب هستند. نسبت DHT - به - تستوسترون در مردان هاپیوگناد درمان شده با تستوسترون آندکانوات خوراکی در مقایسه با مردان یوگناد، بیش‌تر است. پس از آماده‌سازی اولیه، دوز تستوسترون آندکانوات

تستوسترون پروپیونات دارند. طی ۲۴ ساعت پس از تجویز داخل عضلانی ۲۰۰mg تستوسترون انانتات یا سیپیونات سطح تستوسترون به سطح بالایی طبیعی یا غلظت فرافیزیولوژیک افزایش می‌یابد و سپس طی ۲ هفته‌ی آینده به تدریج به گستره‌ی هاپیوگنادی کاهش می‌یابد. بنابراین یک رژیم دو بار در ماه از تستوسترون انانتات یا سیپیونات منجر به فراز و فرودهایی در سطح تستوسترون می‌شود که با تغییرات خلق، تمایل جنسی و سطح انرژی بیمار همراه است. کینتیک تستوسترون انانتات و سیپیونات مشابه است. اگر جایگزینی تستوسترون فیزیولوژیک باشد، سطح استرادیول و DHT طبیعی خواهد بود.

**چسب‌های تراپوستی تستوسترون** چسب غیرتناسلی تستوسترون، در صورت استفاده با دوز مناسب می‌تواند سطوح تستوسترون، DHT و استرادیول را ۴ تا ۱۲ ساعت بعد از مصرف طبیعی کند. عملکرد جنسی و احساس سلامتی در مردان دچار کمبود آندروژنی که با چسب‌های غیرتناسلی درمان می‌شوند، احیاء می‌گردد. ممکن است یک چسب ۵ میلی‌گرمی برای افزایش تستوسترون به میانه‌ی حد طبیعی در تمام مردان مبتلا به هاپیوگنادیسم کافی نباشد؛ ممکن است برخی بیماران به دو چسب ۵ میلی‌گرمی برای رسیدن به غلظت هدف تستوسترون، نیاز داشته باشند. استفاده از چسب‌های تستوسترون ممکن است با تحریک پوست در برخی بیماران همراه باشد.

**ژل تستوسترون** چندین ژل تراپوستی تستوسترون (مثل آندروژل، تستیم، فورتست، آگزیرون)، در صورت استفاده موضعی روی پوست با دوز مناسب (جدول ۳-۴۱۱) می‌توانند غلظت تستوسترون تام و آزاد را در محدود طبیعی در مردان مبتلا به هاپیوگنادیسم حفظ کنند. توصیه‌های جاری، شروع درمان با دوز مورد تأیید FDA و سپس تنظیم آن با توجه به سطح تستوسترون است. مزایای ژل تستوسترون شامل راحتی استفاده و انعطاف‌پذیر دوزاژ می‌شود. یک نگرانی بزرگ، انتقال غیرقابل اجتناب ژل به شریک جنسی یا کودکانی است که در تماس نزدیک با بیمار هستند. نسبت DHT به تستوسترون در مردان درمان شده با ژل تستوسترون بالاتر از مردان سالم است. همچنین، به



سطح پایین تستوسترون، مردان آلوده به HIV دچار کاهش وزن و مردان دریافت‌کننده‌ی گلوکوکورتیکوئید افزایش می‌دهد. این اثرات آنابولیک تستوسترون با دوز تستوسترون و غلظت در گردش آن مرتبط هستند. مرورهای نظام‌مند تأیید کرده‌اند که درمان با تستوسترون در مردان آلوده به HIV که دچار کاهش وزن بدون توضیح می‌شوند و سطح پایین تستوسترون دارند، مدنظر باشد. به طور مشابه، در مردان درمان شده با گلوکوکورتیکوئید، برای حفظ توده و قدرت عضلانی و تراکم مدنظر باشد. به طور مشابه، در مردان درمان شده با گلوکوکورتیکوئید، برای حفظ توده و قدرت عضلانی و تراکم معدنی استخوان مهره درمان با تستوسترون باید مدنظر باشد، این‌که درمان تستوسترون در مردان مسن‌تر با محدودیت‌های عملکردی، بی‌خطر بوده و در بهبود عملکرد فیزیکی، سرزندگی و کیفیت زندگی مرتبط با سلامت و کاهش ناتوانی مؤثر باشد، نامشخص است. نگرانی‌ها از عوارض جانبی بالقوه‌ی تستوسترون بر میزان وقایع پروستات و قلبی عروقی، توسعه SARM‌هایی را تقویت کرده است که ترجیحاً آنابولیک هستند و بر پروستات اثر نمی‌گذارند.

تجویز تستوسترون باعث القای هیپرتروفی هر دو نوع فیبر ۱ و ۲ می‌شود و سلول‌های اقماری (سلول‌های اجدادی عضله) و تعداد هسته‌های میوفیبرها را افزایش می‌دهد. آندروژن تمایز سلول‌های اجدادی چند توان مزانشیمی به رده‌ی میوژنیک را ارتقا می‌دهد و تمایز آنها به رده‌ی آدیپوژنیک را مهار می‌کند، ممکن است تستوسترون اثرات دیگری نیز بر تقسیم سلول اقماری و سنتز پروتئین عضله داشته باشد که ممکن است در افزایش توده‌ی عضلات اسکلتی سهیم باشند. سایر اندیکاسیون‌های درمان با آندروژن، شامل بیماران منتخب مبتلا به آنمی به علت نارسایی مغز استخوان (این اندیکاسیون به طور گسترده با توسط اریتروپوئین جایگزین شده است) و آنژیوادم ارثی هستند.

**پیش‌گیری از بارداری هورمونی در فرد مذکر  
براساس تجویز ترکیبی تستوسترون و  
مهارکننده‌های گنادوتروپین**  
دوزه‌ای

طولانی اثر در روغن، زمانی که هر ۱۲ هفته به صورت داخل عضلانی تجویز شود، تستوسترون، استرادیول و DHT سرم را در طیف طبیعی مذکر حفظ کرده و علایم کمبود آندروژن را در اکثر مردان درمان شده برطرف می‌کند. با این حال حجم تزریق بالا (۴mL) مشکل این روش است.

**فرمولاسیون‌های نوین تستوسترون** تعدادی از فرمولاسیون‌های آندروژن با فارماکوکینتیک بهتر یا پروفایل اثرات انتخابی‌تر، تحت توسعه هستند. هنگامی که یک استر طولانی‌اثر (تستوسترون آندکانوات)، به صورت داخل عضلانی تزریق شود، می‌تواند غلظت تستوسترون در حال گردش را برای ۷ تا ۱۲ هفته در گستره‌ی طبیعی فرد مذکر حفظ کنند. کارآزمایی‌های اولیه، امکان‌پذیر بودن تجویز تستوسترون از راه‌های زیرزبانی و گونه‌ای را نشان داده‌اند. ۷α- متیل ۱۹- نورتستوسترون آندروژنی است که نمی‌توانند در ۵α، احیا شود؛ در نتیجه، در مقایسه با تستوسترون اثر آگونیستی بیش‌تری بر عضله و سرکوب گنادوتروپین دارد ولی اثر آن بر پروستات کمتر است.

تعدیل‌کننده‌های انتخابی AR (SARM)<sup>۱</sup>، کلاسی از لیگاند‌های AR هستند که به AR متصل شده و اثرات مختص بافت به نمایش می‌گذارند، تعدادی SARM‌های غیراستروئید که بر عضله و استخوان آگونیست کامل اثر می‌کنند و به درجات مختلفی از پروستات چشم‌پوشی می‌کنند، تا فاز ۳ کارآزمایی انسانی پیشرفت کرده‌اند. SARM‌های غیراستروئیدی به عنوان پیش‌ماده‌ی ۵α- ردوکتاز یا CYP19 آروماتاز عمل نمی‌کنند. اتصال SARM به AR موجب القای تغییرات فضایی خاصی در پروتئین AR می‌شود که اثرات متقابل پروتئین - پروتئین بین AR و تنظیم‌کننده‌های آن را تعدیل می‌کند و منجر به تنظیم مختص بافت در بیان ژن می‌شود.

### استفاده‌های فارماکولوژیک از آندروژن‌ها

آندروژن‌ها و SARM‌ها در حال ارزیابی به عنوان درمان‌های آنابولیک برای محدودیت‌های عملکردی مرتبط با سالخورده‌گی و بیماری مزمن هستند. مکمل تستوسترون توده‌ی عضلات اسکلتی، حداکثر قدرت اختیاری و قدرت عضلانی را در مردان سالم، مردان هایپوگناد، مردان مسن با

**اثبات تأثیر درمان جایگزینی تستوسترون**

از آنجایی که یک شاخص مفید بالینی از اثر آندروژن در دست نیست، بازگرداندن تستوسترون به میانه گستره‌ی طبیعی، هدف درمان باقی می‌ماند. اندازه‌گیری LH و FSH در بررسی کافی بودن جایگزینی تستوسترون مفید نیستند. تستوسترون باید ۳ ماه پس از شروع درمان جهت بررسی کفایت درمان اندازه‌گیری شود. تفاوت‌های بین فردی زیادی در سطح سرمی تستوسترون، به خصوص در ژل‌ها تراپوستی وجود دارد که احتمالاً به خاطر تفاوت‌های ژنتیکی در پاکسازی تستوسترون و جذب تراپوستی آن است. در بیمارانی که با تستوسترون انانتات یا سیپیونات درمان می‌شوند، سطح تستوسترون یک هفته بعد از تزریق باید  $350-600 \text{ ng/dL}$  باشد. اگر سطح تستوسترون خارج از این طیف باشد، چه دوز و چه فواصل بین تزریق‌ها باید تنظیم شود. در مردانی که ژل، چسب پوستی تستوسترون یا تستوسترون گونه‌ای دریافت می‌کنند، سطح تستوسترون  $4-12$  ساعت بعد از استفاده باید در حد میانه طیف طبیعی ( $500-700 \text{ ng/dl}$ ) باشد. اگر تستوسترون خارج از این گستره باشد، دوز آن باید تنظیم شود. اغلب برای رسیدن به سطح تستوسترون به طیف درمانی مطلوب، تنظیم دوزهای متعدد لازم هستند.

بازگشت عملکرد جنسی، صفات ثانویه جنسی، انرژی و احساس سرزندگی و حفظ سلامت عضله و استخوان اهداف مهم درمان جایگزینی تستوسترون هستند. باید از بیمار در مورد تمایل و فعالیت جنسی، وجود نعوذهای صبحگاهی و توانایی دستیابی و حفظ نعوذ کافی برای رابطه جنسی سؤال شود. برخی مردان هاپیوگناد پس از آغاز جایگزینی تستوسترون باز هم از ناتوانی جنسی شکایت دارند؛ ممکن است این بیماران از مشاوره سود ببرند. رشد مو در پاسخ به جایگزینی تستوسترون متغیر است و به نژاد بستگی دارد. مردان هاپیوگناد با شروع کمبود آندروژن قبل از بلوغ که درمان تستوسترون را در اواخر دهه دوم یا دهه‌ی سوم زندگی آغاز می‌کنند ممکن است در تطابق با تمایلات جنسی تازه خود دچار دشواری شوند و ممکن است از مشاوره سود ببرند. اگر بیمار شریک جنسی دارد، به علت تغییرات شدید و ناگهانی فیزیکی و جنسی که با درمان آندروژن رخ می‌دهند، وی نیز باید مشمول مشاوره شود.

فراافیزیولوژیک تستوسترون ( $200 \text{ mg}$  تستوسترون انانتات هفتگی) ترشح LH و FSH را مهار می‌کند و در  $50\%$  از مردان سفیدپوست و  $95\% >$  از مردان چینی باعث القای آرواسپرمی می‌شود. کارآزمایی‌های اثربخشی چندمرکزی حمایت شده توسط WHO نشان داده‌اند که مهار اسپرماتوژنز به حد آرواسپرمی یا اولیگواسپرمی شدید (کمتر از  $3$  میلیون در  $\text{mL}$ ) به وسیله تجویز تستوسترون انانتات در مردان منجر به پیش‌گیری بسیار مؤثر از بارداری می‌شود. به علت نگرانی از عوارض جانبی بلندمدت دوزهای فراافیزیولوژیک تستوسترون رژیم‌هایی که سایر مهارکننده‌های گنادوتروپین (مانند آنتاگونیست‌های GnRH و پروژستین) را با دوزهای جایگزین تستوسترون ترکیب می‌کنند، در حال بررسی هستند. اتونورژسترل خوراکی روزانه در ترکیب با تستوسترون آندکانوات داخل عضلانی هر  $4$  تا  $6$  هفته، در  $99\%$  مردان درمان شده در طول یک دوره‌ی یک ساله آرواسپرمی یا اولیگواسپرمی شدید (تراکم اسپرم کمتر از  $1$  میلیون در  $\text{mL}$ ) القاء کرد. این رژیم با افزایش وزن، کاهش حجم بیضه و کاهش HDL پلاسما مرتبط شده است و بی‌خطری بودن آن در بلندمدت اثبات نشده است. SARMها که نسبت به تستوسترون مهارکننده‌های قوی‌تری برای گنادوتروپین‌ها هستند و بر پروستات تأثیر نمی‌گذارند، از نظر پتانسیل پیش‌گیری از بارداری امیدبخش هستند.

**رژیم‌های توصیه شده برای جایگزینی آندروژن**

به طور معمول استرهای تستوسترون با دوزهای  $100-75 \text{ mg}$  به صورت داخل عضلانی، هر هفته یا  $200-150 \text{ mg}$  هر دو هفته تجویز می‌شوند. یک یا دو چسب پوستی غیرتناسلی  $5$  میلی‌گرم تستوسترون می‌تواند روزانه بر روی پوست پشت، ران، بالای بازو و دور از نقاط فشار به کار برده شود. ژل‌های تستوسترون معمولاً بر روی ناحیه‌ی پوشیده‌ای از پوست و با دوزهای اولیه متفاوت برای هر فرمولاسیون استفاده می‌شوند؛ بیماران باید پس از استفاده از ژل، دست‌های خود را بشویند. قرص‌های بیوادهسیو گونه‌ای تستوسترون با دوز  $30 \text{ mg}$ ، معمولاً دو بار در روز روی مخاط گونه استفاده می‌شوند.

جدول ۴-۴۱۱

حالاتی که در آن تجویز تستوسترون با خطر عوارض جانبی همراه است.

حالاتی که در آن تجویز تستوسترون با خطر بسیار بالای عوارض جانبی جدی همراه است:

سرطان پروستات مناساتیپک

سرطان پستان

حالاتی که در آن تجویز تستوسترون با خطر متوسط یا بالای عوارض جانبی همراه است:

ندول یا سفتی پروستات فاقد تشخیص

 $\text{PSA} > 4 \text{ ng/mL}$  یا  $> 3 \text{ ng/mL}$  در افراد در معرض خطر بالای سرطان پروستات، مانند سیاه‌پوستان آمریکا یا مردانی با خوشاوند درجه اول

مبتلا به سرطان پروستات)

اریتروسیتوز (هماتوکریت  $> 50\%$ )

علائم شدید دستگاه ادراری در ارتباط با هایپرتروفی خوش خیم پروستات که توسط امتیاز بیش‌تر از ۱۹ براساس انجمن اورولوژی آمریکا /

امتیاز بین‌المللی علائم پروستات

نارسایی احتقانی قلب کنترل نشده یا با کنترل ضعیف

انفارکتوس میوکارد، سکته‌ی مغزی، یا سندرم کرونری حاد در ۶ ماه گذشته

اختصارات: PSA، آنتی‌ژن اختصاصی پروستات.

**ممنوعیت‌های تجویز آندروژن**

تجویز

تستوسترون در مردانی با سابقه‌ی سرطان پروستات یا پستان ممنوع است (جدول ۴-۴۱۱). درمان تستوسترون بدون ارزیابی‌های اورولوژیک بیش‌تر در مردانی با ندول و سفتی پروستات؛ در مردانی با سطح آنتی‌ژن مختص پروستات  $\text{PSA} > 4 \text{ ng/dL}$  یا  $> 3 \text{ ng/dL}$  در مردان در معرض خطر بالای سرطان پروستات نظیر سیاه‌پوستان یا مردانی با خوشاوند درجه اول مبتلا به سرطان پروستات؛ یا مردانی با علائم شدید دستگاه ادراری تحتانی (امتیاز علائم دستگاه ادراری تحتانی انجمن اورولوژی آمریکا، ۱۹ >)، نباید به کار رود. جایگزین تستوسترون در مردانی که هماتوکریت پایه  $\geq 50\%$ ، آپنه خواب انسدادی شدید و درمان نشده، نارسایی احتقانی قلب کنترل نشده یا با کنترل ضعیف، یا سابقه‌ی انفارکتوس میوکارد، سکته‌ی مغزی، یا سندرم کرونری حاد در ۶ ماه گذشته دارند، نباید به کار رود.

**پایش اثرات جانبی بالقوه**

کارایی بالینی و ایمنی

درمان جایگزینی تستوسترون، باید ۳ تا ۶ ماه پس از شروع درمان تستوسترون و سپس به طور سالانه بررسی شود (جدول ۵-۴۱۱). عوارض جانبی بالقوه شامل آکنه، پوست چرب، اریتروسیتوز، حساسیت پستان به لمس، بزرگی پستان، ادم پا، القا و تشدید آپنه انسدادی خواب و افزایش خطر کشف وقایع پروستاتی می‌شود. به علاوه، ممکن است برخی

عوارض مختص فرمولاسیون نیز وجود داشته باشد نظیر، تحریک پوست با چسب‌های پوستی، خطر انتقال ژل به شریک جنسی با ژل‌های تستوسترون، زخم گونه و مشکلات لثه با تستوسترون گونه‌ای، و درد و تغییرات خلق با استرهای تزریق تستوسترون، مردان مسن‌تر مبتلا به بیماری‌های قلبی پس از شروع درمان تستوسترون، ممکن است در معرض خطر بالاتر حوادث قلبی عروقی باشند.

سطح هموگلوبین تجویز تستوسترون به مردان دچار کمبود آندروژن معمولاً با حدود ۳٪ افزایش در سطح هموگلوبین، ناشی از افزایش اریتروپوئز، سرکوب هپسیدین و افزایش فراهمی آهن برای ساخت گلبول‌های قرمز همراه است. میزان افزایش هموگلوبین طی درمان با تستوسترون در مردان مسن بیش‌تر از مردان جوان است و در مردان مبتلا به آپنه خواب، سابقه قابل توجه سیگار کشیدن، یا بیماری انسدادی مزمن ریه نیز بالاتر است. فراوانی اریتروسیتوز در مردان هایپوگناد درمان شده با استرهای تستوسترون تزریقی بیش از آنهایی است که با فرمولاسیون‌های تراپوستی درمان شده‌اند که احتمالاً به علت دوز بالاتر تستوسترون ارایه شده به وسیله رژیم‌های معمول استرهای تستوسترون است. اریتروسیتوز فراوان‌ترین عارضه جانبی گزارش شده در کارآزمایی‌های تستوسترون در مردان میانسال و مردان مسن‌تر است و شایع‌ترین علت قطع

غلظت‌های تستوسترون و خطر دیابت ملیتوس، بیماری قلبی و مرگ‌ومیر با هر علت و با علت قلبی عروقی رابطه منفی وجود دارد. یک کارآزمایی اخیر در مردان مسن دچار محدودیت حرکت، به علت میزان بالاتر حوادث قلبی عروقی در بازوی تستوسترون نسبت به بازوی دارونما متوقف شد. فراتحلیل کارآزمایی‌های تستوسترون، افزایش معنی‌دار حوادث قلبی عروقی در مردان مسن دریافت‌کننده‌ی درمان تستوسترون را نشان داده است. استنتاج در مورد عوارض جانبی حاصل از کارآزمایی‌های قلبی که در این فراتحلیل به کار رفته‌اند، به وسیله اطمینان‌بخشی ضعیف، تعداد کم حوادث، ناهمگونی جمعیت‌های مورد مطالعه، و تعداد کم شرکت‌کننده‌ها محدود می‌شود. دو آنالیز گذشته‌نگر نیز فراوانی بیش‌تر حوادث قلبی عروقی در ارتباط با درمان تستوسترون در مردان مسن با بیماری قلبی از پیش موجود را نشان داده‌اند. آنالیزهای گذشته‌نگر پایگاه داده‌ها به وسیله‌ی ناتوانی ذاتی در شناسایی اندیکاسیون درمان، تشخیص‌ها یا سایر اطلاعات کمی مرتبط محدود هستند و مستعد مخدوش شدن به وسیله‌ی فاکتورهای پرشمار دیگر می‌باشند. مطالعات آینده‌نگر با قدرت کافی برای مشخص کردن اثرات جایگزینی تستوسترون بر خطر قلبی عروقی مورد نیاز هستند.

### سوءاستفاده از آندوژن توسط ورزشکاران و بدون سازان تفریحی<sup>۲</sup> استفاده غیرقانونی از

استروئیدهای آندروژنی آنابولیک (AAS)<sup>۳</sup> برای ارتقای عملکرد ورزشی برای اولین بار در دهه ۱۹۵۰ بین وزنه‌برداران دیده شد و به سرعت به سایر ورزش‌ها و حرفه‌ها و نیز ورزشکاران دبیرستانی و بدن‌سازان تفریحی منتشر شد. در اوایل دهه ۱۹۸۰، استفاده از AAS از جامعه ورزشی فراتر رفته و به جمعیت عمومی رسید، در حال حاضر ۳ میلیون آمریکایی (که اکثر آن مرد هستند) احتمالاً از این ترکیبات استفاده کرده‌اند. اکثر مصرف‌کنندگان AAS ورزشکار نیستند، بلکه وزنه‌برداران تفریحی هستند که از این داروها استفاده می‌کنند تا لاغر و عضلانی‌تر به نظر برسند. AASهایی که به طور شایع‌تر استفاده می‌شوند عبارت‌اند از: استروهای

درمان در این کارآزمایی‌ها نیز می‌باشد. اگر همتاکریت به بیش از ۵۴٪ افزایش یابد، درمان تستوسترون باید تا زمان کاهش همتاکریت به زیر ۵۰٪، متوقف شود. پس از ارزیابی بیمار از نظر هیپوکسی و آپنه خواب، می‌توان درمان تستوسترون را با دوز پایین‌تر مجدداً آغاز کرد.

پروستات و سطح سرمی آنتی‌ژن مخصوص پروستات درمان جایگزینی تستوسترون حجم پروستات را به اندازه مشاهده شده در شاهد‌های جفت شده از نظر سن افزایش می‌دهد ولی حجم پروستات را بیش از اندازه‌ی مورد انتظار برای سن، نمی‌افزاید. شواهدی وجود ندارد که نشان دهد درمان با تستوسترون باعث سرطان پروستات می‌شود. با این حال تجویز آندروژن می‌تواند سرطان پروستات متاستاتیک از پیش موجود را تشدید کند. بسیاری از مردان مسن حامل کانون‌های میکروسکوپی سرطان در پروستات خود هستند. این‌که تجویز طولانی‌مدت، تستوسترون باعث القای رشد این کانون‌های میکروسکوپی به سرطان‌های قابل ملاحظه‌ی بالینی شود، مشخص نیست.

سطح آنتی‌ژن مختص پروستات (PSA) در مردان دچار کمبود آندروژن پایین‌تر است و پس از جایگزینی تستوسترون به سطح طبیعی برمی‌گردد. اختلاف قابل ملاحظه‌ای در اندازه‌ی PSA در انجام تست و تکرار آن وجود دارد. افزایش PSA پس از دریافت مکمل تستوسترون در مردان دچار کمبود آندروژن، کمتر از ۰/۵۵ng/mL است و افزایش  $> 1/0 \text{ ng/mL}$  طی دوهی ۳ تا ۴ ماهه غیرمعمول است. فاصله اطمینان ۹۰٪ برای میزان تغییر PSA در مردان مبتلا به هایپرتروفی خوش‌خیم پروستات (که به فاصله‌ی ۳ تا ۴ ماه اندازه‌گیری شده)  $1/4 \text{ ng/mL}$  است. بنابراین، پنل کارشناسان انجمن درون‌ریز<sup>۱</sup> پیشنهاد کرد که افزایش PSA بیش از  $1/4 \text{ ng/mL}$  در هر یک سال پس از شروع درمان تستوسترون در صورت تأیید، باید به ارزیابی اورولوژیک منتهی شود. معیار سرعت PSA در بیمارانی که اندازه‌گیری متوالی PSA برای بیش از ۲ سال در آنها انجام شده است، قابل استفاده می‌باشد؛ تغییر بیش از  $0/4 \text{ ng/mL}$  در سال سزاوار پیگیری اورولوژیک دقیق‌تر است.

خطر قلبی عروقی در مطالعات اپیدمیولوژیک، بین



۱. بیمار را ۳-۶ ماه پس از شروع درمان و سپس به صورت سالانه از نظر پاسخ علائم به درمان و بروز هرگونه عارضه جانبی ارزیابی کنید.
۲. سطح تستوسترون را ۳-۶ ماه پس از شروع درمان با تستوسترون پایش کنید:
  - هدف درمان باید افزایش تستوسترون در سطح میانه‌ی طیف طبیعی باشد.
  - تستوسترون ائانتات یا سیپونات تزریقی: سطح تستوسترون سرم را در فاصله‌ی بین تزریق‌ها اندازه بگیرید. اگر تستوسترون  $(24/5 \text{ mmol/L})$  یا  $(70 \text{ ng/dL})$  با  $(14/1 \text{ mol/L})$  یا  $(40 \text{ mg/dL})$  > است، دوز یا تواتر مصرف باید تنظیم شود.
  - وصله‌های پوستی: سطح تستوسترون را ۱۲-۳ ساعت پس از استفاده از وصله ارزیابی کنید؛ دوز را برای دستیابی به سطح تستوسترون در حد میانه‌ی طیف نرمال اصلاح کنید.
  - قرص‌های بیوادهسیو گونه‌ای تستوسترون: سطح تستوسترون بلافاصله قبل یا بعد از استفاده از سیستم تازه ارزیابی کنید.
  - زل‌ها و محلول‌های پوستی: سطح تستوسترون را ۸-۲ ساعت بعد از آن که بیمار حداقل ۲ هفته تحت درمان بوده باشد، ارزیابی کنید؛ دوز را برای دستیابی به سطح تستوسترون در حد میانه‌ی طبیعی تنظیم کنید.
  - ساجمه‌های تستوسترون: سطح تستوسترون را در انتهای فواصل بین دوزها اندازه بگیرید. تعداد ساجمه‌ها و یا فواصل بین دوزها را برای دستیابی به سطح تستوسترون سرمی در گستره‌ی طبیعی تنظیم کنید.
  - تستوسترون آندکانوات خوراکی<sup>a</sup>: سطح تستوسترون سرم را ۳-۵ ساعت بعد از خوردن آن پایش کنید.
  - تستوسترون آندکانوات تزریقی: سطح تستوسترون سرم را قبل از هر تزریق، اندازه بگیرید و فواصل بین دوزها برای حفظ تستوسترون سرم در میانه‌ی گستره‌ی طبیعی تنظیم کنید.
۳. همانوکریت پایه و سپس در ۳-۶ ماه و بعد از آن سالانه چک کنید. اگر همانوکریت بیش از ۵۴٪ است، تا زمان کاهش به سطح بی‌خطر متوقف کنید؛ بیمار را از نظر هیپوکسی و آینه خواب بررسی کنید؛ درمان را با دوز کاهش یافته مجدداً آغاز کنید.
۴. تراکم استخوانی ستون فقرات کمری و/یا گردن فمور را ۱ تا ۲ سال پس از درمان؛ تستوسترون در مردان هاپیوگناد مبتلا به استئوپروز یا شکستگی با ترومای اندک، برطبق استاندارد محلی مراقبت، اندازه بگیرید.
۵. در مردان ۴۰ ساله و مسن‌تر با PSA به بیش‌تر از  $6 \text{ ng/mL}$ ، معاینه رکتال انجام داده و سطح PSA را قبل از شروع درمان، در ۳-۶ ماه و سپس از برطبق گایدلاین‌های غربالگری سرطان پروستات، با توجه به سن و نژاد بیمار، چک کنید.
  - در صورت وجود موارد زیر مشاوره اورولوژی انجام دهید:
  - افزایش غلظت PSA سرم بیش از  $1/4 \text{ ng/mL}$  در هر دوره‌ی ۱۲ ماهه از درمان با تستوسترون
  - سرعت تستوسترون بیش از  $0/4 \text{ ng/mL}$  در سال یا استفاده از سطح PSA ۶ ماه پس از تجویز تستوسترون به عنوان مرجع (تنها در صورت وجود داده‌های PSA برای دوره‌ی طولانی‌تر از ۲ سال قابل استفاده است).
  - شناسایی یک ناهنجاری پروستاتی در معاینه‌ی رکتال
  - امتیاز علائم پروستاتی براساس AUA/IPSS بیش از ۱۹
۶. عوارض جانبی مختص فرمولاسیون را در هر ویزیت ارزیابی کنید:
  - قرص‌های گونه‌ای تستوسترون: در مورد تغییر حس چسبانی سؤال کنید و لثه و مخاط گونه‌ای را برای تحریکات معاینه کنید.
  - استرهای تزریقی تستوسترون (ائانتات، سیپونات، آندکانوات): در مورد نوسان خلق یا تمایل جنسی و ندرتاً، سرفه‌ی پس از تزریق، سؤال کنید.
  - چسب‌های پوستی تستوسترون: واکنش‌های پوستی را در محل استفاده جستجو کنید.
  - زل‌های تستوسترون: بیمار را به پوشاندن محل‌های کاربرد زل یا پیراهن و شست‌وشوی پوست با آب و صابون قبل از تماس پوست به پوست توصیه کنید، زیرا زل‌های تستوسترون، مقداری تستوسترون روی پوست باقی می‌گذارد که می‌تواند به یک زن یا کودک که در تماس نزدیک قرار می‌گیرد منتقل شود. هنگامی که ۴ تا ۶ ساعت پس از مصرف زل تستوسترون، محل استفاده شده شود، سطح تستوسترون سرم حفظ می‌شود.
  - ساجمه‌های تستوسترون: به علائم عفونت، فیبروز یا خارج شدن ساجمه توجه کنید.

a. برای کاربرد بالینی در ایالات متحده تأیید نشده است.

اختصارات: AUA/IPSS، انجمن اورولوژی آمریکا / امتیاز بین‌المللی علائم پروستات؛ PSA، آنتی‌ژن مختص پروستات.

از خودکشی و ۲۶٪ قتل و ۳۵٪ تصادفی بوده است. میانه‌ی سن مرگ در مصرف‌کنندگان AAS (۲۴ سال) حتی از مصرف‌کنندگان هروئین و آمفتامین پایین‌تر است.

گزارشات متعدد مرگ قلبی در مصرف‌کنندگان جوان AAS در مورد عوارض جانبی قلبی عروقی AAS نگرانی ایجاد می‌کند. ممکن است دوزهای بالای AAS باعث القای دیس‌لیپیدی پرو‌آتروژنیک، افزایش خطر ترومبوز از طریق اثرات بر عوامل لخته‌کننده و پلاکت‌ها، و القای وازواسپاسم از طریق اثر بر نیتریک اکسید عروقی، شود.

دوزهای جایگزین تستوسترون، هنگامی که به صورت غیرخوراکی استفاده شوند، با کاهش بسیار اندک کلسترول HDL و فقدان اثر یا اثرات اندک بر کلسترول تام، LDL و تری‌گلیسرید مرتبط هستند. در مقابل دوزهای فرافیزیولوژیک تستوسترون و AAS ۱۷-آلیکله و مقاوم در برابر آروماتیزاسیون با مصرف خوراکی با کاهش مشخص در کلسترول HDL و افزایش کلسترول LDL مرتبط هستند.

مطالعات اخیر مصرف‌کنندگان AAS با استفاده از داپلر بافت، تصویربرداری کششی<sup>۲</sup> و MRI، نارسایی دیاستولیک و سیستولیک را گزارش کرده‌اند که شامل سرعت اوایل و اواخر دیاستولی بافت پایین‌تر، کاهش نسبت E/A، و کاهش کشش حداکثری سیستولیک در مصرف‌کنندگان AAS نسبت به غیرمصرف‌کنندگان می‌شود. ورزشکاران قدرتی که از AAS استفاده می‌کنند اغلب فاصله QT کوتاه‌تر، ولی انتشار QT طولانی‌تر دارند، که ممکن است آنها را مستعد آریتمی‌های بطنی کند. مصرف طولانی‌مدت AAS ممکن است با هیپرتروفی میوکارد و فیبروز همراه باشد. نشان داده شده است بافت میوکارد وزنه‌برداران مصرف‌کننده AAS، توسط بافت فیبروز و ذرات چربی انفیلترة شده است. یافتن AR روی سلول‌های میوکارد مطرح‌کننده آن است که ممکن است AAS مستقیماً برای سلول‌های میوکارد سمی باشد.

مصرف طولانی‌مدت AAS، ترشح LH و FSH را سرکوب کرده، تولید درون‌زاد تستوسترون و اسپرماتوژن را مهار می‌کند. مردانی که بیش از چند ماه، AAS مصرف کرده‌اند، پس از قطع AAS، سرکوب شدید محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - بیضه (HPT) را تجربه می‌کنند که ممکن است با اختلال عملکرد جنسی، خستگی، ناباروری

تستوسترون، ناندرولون، استانوزول، متاندینون، و متنولول. معمولاً مصرف‌کنندگان AAS از دوزهای بالا رونده‌ی ضد استروئید در عمل بسته‌سازی<sup>۱</sup> استفاده می‌کنند.

عوارض جانبی سوءاستفاده طولانی‌مدت از AAS به خوبی مشخص نشده است. حداکثر اطلاعات در موردی عوارض جانبی AAS از گزارش‌های موردی، مطالعات فاقد شاهد یا کارآزمایی‌های بالینی انجام شده با دوزهای جایگزین تستوسترون حاصل شده است. داده‌های عوارض جانبی حاصل از کارآزمایی‌های بالینی با دوزهای فیزیولوژیک جایگزین تستوسترون به صورت ناموجهی به مصرف‌کنندگان AAS برون‌یابی شده است تا از این ادعا که مصرف AAS بی‌خطر است حمایت کند؛ حال آن‌که مصرف‌کنندگان AAS ممکن است ۱۰ تا ۱۰۰ برابر دوزهای جایگزینی را طی سالیان دراز مصرف کنند. کسری قابل توجهی از مصرف‌کنندگان استروئیدهای آندروژنیک از سایر داروها استفاده می‌کنند: داروهایی که تصور می‌شود عضله‌ساز یا ارتقاءدهنده‌ی عملکرد باشند، مانند GH؛ داروهای تحریک‌کننده‌ی اریتروپوئتز؛ انسولین؛ محرک‌ها، مانند آمفتامین، کلنبتورول، کوکائین، افرین و تیروکسین؛ و داروهایی که تصور می‌شود عوارض جانبی را کم کنند مانند hCG، مهارکننده‌های آروماتاز و آنتاگونیست‌های استروژن. مردانی که از استروئیدهای آندروژنی سوءاستفاده می‌کنند بیش‌تر از سایرین در معرض درگیر شدن در سایر رفتارهای پرخطر هستند. ممکن است عوارض جانبی مرتبط با مصرف AAS به علت خود AAS، مصرف هم‌زمان سایر داروها، رفتارهای پرخطر یا ویژگی‌های فردی که این فرد را در معرض مصرف AAS و سایر رفتارهای پرخطر قرار می‌دهد، باشد. میزان بالای مرگ‌ومیر و عوارض مشاهده شده در مصرف‌کنندگان AAS، هشداردهنده است. یک مطالعه فنلاندی خطر مرگ در وزنه‌برداران زنده را ۴/۶ برابر مردان جفت شده از نظر سن از جمعیت عمومی گزارش کرد. علت مرگ وزنه‌برداران شامل خودکشی، انفارکتوس میوکارد، کمای کبدی و لنفوم غیروچکین می‌شود. یک مرور گذشته‌نگر از سابقه‌ی بیماران در سوئد نیز نسبت‌های استاندارد شده‌ی مرگ‌ومیر بالاتری را در مصرف‌کنندگان AAS نسبت به آنهایی که مصرف نمی‌کنند، گزارش کرد. تبیلین و همکاران متوجه شدند که ۳۲٪ از مرگ در مصرف‌کنندگان AAS ناشی

آزمایشگاه‌های تأیید شده از کروماتوگرافی گاز - اسپکترومتری جرم یا کروماتوگرافی مایع - اسپکترومتری جرم برای کشف سوءاستفاده از استروئیدهای آنابولیک استفاده می‌کنند. در سال‌های اخیر، در دسترس قرارگرفتن اسپکترومتری جرم با وضوح بالا و اسپکترومتری جرم پیایی، حساسیت شناسایی سوءاستفاده‌ی آندروژن‌ها را بالاتر برده است. مصرف غیرقانونی تستوسترون عموماً با اندازه‌گیری نسبت تستوسترون - به - اپی‌تستوسترون ادرار شناسایی می‌شود و با استفاده از نسبت  $^{13}C:^{12}C$  در تستوسترون به وسیله‌ی نسبت ایزوتوپی در اسپکترومتری جرم احتراقی، تأیید می‌شود. مصرف تستوسترون برون‌زاد، دفع تستوسترون گلوکوکورونید ادراری و در نتیجه نسبت تستوسترون - به - اپی‌تستوسترون را افزایش می‌دهد. نسبت  $4 >$  مطرح‌کننده‌ی مصرف تستوسترون برون‌زاد است ولی می‌تواند نشان‌دهنده‌ی اختلافات ژنتیکی هم باشد. اختلافات ژنتیکی در یوریدین دی‌فسفوگلوکورونیل ترانسفراز  $2B17$  (UGT2B17) (آنزیم اصلی برای گلوکوکورونیداسیون تستوسترون) نسبت تستوسترون - به - اپی‌تستوسترون را تحت تأثیر قرار می‌دهد. تستوسترون صناعی نسبت  $^{13}C:^{12}C$  پایین‌تر نسبت به تستوسترون درون‌زاد دارد و این تفاوت‌های نسبت  $^{13}C:^{12}C$  نمی‌تواند توسط نسبت ایزوتوپی در اسپکترومتری احتراقی جرم شناسایی شود، که برای تأیید استفاده از تستوسترون برون‌زاد در افرادی با نسبت بالای تستوسترون - به - اپی‌تستوسترون به کار می‌رود.

و افسردگی همراه باشد؛ در برخی مصرف‌کنندگان AAS ممکن است سرکوب HPT بیش از یک سال طول بکشد و ممکن است در اندکی از این افراد، بهبود کامل هیچ‌گاه حاصل نشود. علائم کمبود آندروژن ایجاد شده به علت قطع مصرف آندروژن ممکن است برخی مردان را به مصرف مجرد AAS بازگرداند، که منجر به مصرف مداوم و وابستگی به می‌شود. در حدوداً ۳۰٪ مصرف‌کنندگان، سندرم وابستگی به AAS ایجاد می‌شود که با مصرف بلندمدت AAS علی‌رغم عوارض جانبی طبی و روانی مشخص می‌گردد. دوزهای فراطبیعیولوژیک تستوسترون ممکن است حساسیت به انسولین را نیز مختل کنند. آندروژن‌های خوراکی نیز با مقاومت به انسولین و دیابت مرتبط شده‌اند.

عمل‌های تزریق پرخطر، رفتارهای پرخطر، افزایش میزان زندانی شدن، مصرف‌کنندگان AAS را در معرض خطر بالاتر HIV، هپاتیت B و C قرار می‌دهد. در یک مطالعه، حدوداً ۱ از هر ۱۰ مرد همجنس‌گرا سابقه تزریق AAS یا سایر مواد را داشت و احتمال گزارش رابطه جنسی مقعدی محافظت نشده و پرخطر در مصرف‌کنندگان AAS بیش‌تر از سایر مردان بود.

در برخی از مصرف‌کنندگان AAS طی مواجهه با AAS علائم هیپومانیک یا مانیک (تحریک‌پذیری، پرخاشگری، رفتار بی‌پروا، و گاه علائم سایکوتیک، گاهی همراه با خشونت)، و طی قطع AAS، افسردگی مآژور (گاهی همراه با خودکشی) دیده می‌شود. همچنین ممکن است مصرف‌کنندگان از سایر داروهای غیرقانونی استفاده کنند که ممکن است توسط AAS تشدید شود.

افزایش آنزیم‌های کبدی، زردی کلاستاتیک، نئوپلاسم‌های کبدی و پلیوز کبدی با AAS ۱۷-آلیله خوراکی گزارش شده است. ممکن است مصرف AAS باعث هیپرتروفی عضلانی، بدون انطباق جبرانی در تاندون‌ها، لیگامان‌ها و مفاصل شود و در نتیجه خطر آسیب‌های تاندونی یا مفصلی را افزایش دهد. مصرف AAS با آکنه، کچلی و افزایش موهای بدن مرتبط است.

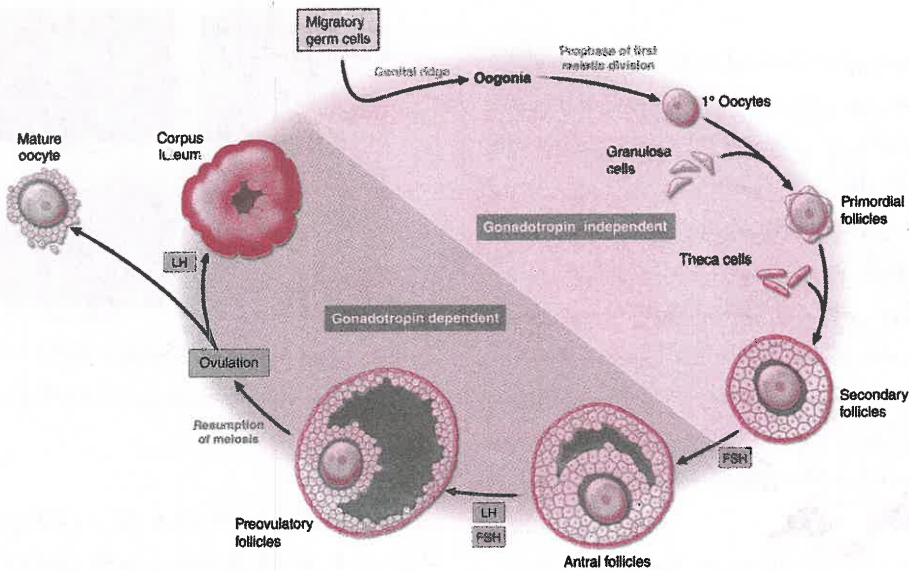
ممکن است شک به مصرف AAS با هموگلوبین و هماتوکریت بالا، LH و FHS و تستوسترون سرکوب شده، کلسترول HDL پایین، حجم بیضه و تراکم اسپرم پایین در فردی که بسیار عضلانی به نظر می‌رسد، ایجاد شود.

## بیماری‌های دستگاه

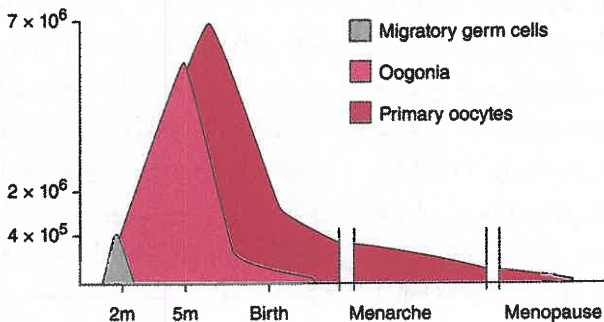
## تناسلی مؤنث ۴۱۲

Janet E. Hall

دستگاه تناسلی مؤنث تغییرات هورمونی را تنظیم می‌کند که مسؤول ایجاد بلوغ و عملکرد تناسلی در بزرگسالان هستند. عملکرد تناسلی طبیعی در زنان به یکپارچگی پویای پیام‌های هورمونی هیپوتالاموس، هیپوفیز و تخمدان نیاز دارد که چرخه‌های تکراری رشد فولیکول، تخمک‌گذاری، و



**شکل ۱-۴۱۲** مراحل تکامل تخمدان از رسیدن سلول‌های زایای مهاجر در سתיغ تناسلی تا مراحل مستقل از گونادوتروپین و وابسته به گونادوتروپین که در نهایت به تخمک‌گذاری یک اووسیت بالغ می‌انجامد.



**شکل ۲-۴۱۲** تعداد سلول‌های زایای تخمدان در اواسط بارداری به اوج می‌رسد و سپس به سرعت کاهش می‌یابد.

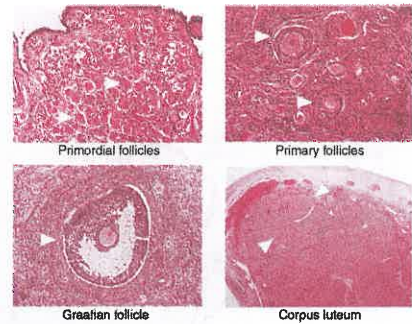
## تکامل تخمدان و رشد فولیکول اولیه

تخمدان تکامل و آزادسازی یک اووسیت بالغ را رهبری می‌کند و نیز هورمون‌هایی (نظیر استروژن، پروژسترون، اینهیبین، و ریلکسین) را آزاد می‌سازد که برای فرآیند بلوغ و آماده‌سازی رحم جهت لقاح، لانه‌گزینی، و مراحل اولیه بارداری ضروری هستند. تخمدان به منظور نیل به این عملکردها در چرخه‌های ماهانه تکراری، متحمل پویاترین تغییراتی می‌شود که در میان تمامی اعضای بدن روی می‌دهد. سلول‌های زایای بدوی از هفته سوم بارداری قابل رؤیت هستند و مهاجرت آنها به سתיغ تناسلی در هفته ششم بارداری کامل می‌شود. سلول‌های زایایی که در داخل سתיغ

آماده‌سازی آندومتر رحم برای لانه‌گزینی را به وجود می‌آورند، به شرطی که لقاح روی دهد. درک فرآیند بلوغ در دختران (و پسران) سالم به عنوان معیاری برای شناسایی بلوغ زودرس و دیررس بسیار مهم است.

**مؤلف خواننده را به فصول زیر برای مباحث مرتبط ارجاع می‌دهد:** آمنوره و درد لگنی (فصل ۶۹)، نازایی و جلوگیری از بارداری (فصل ۴۱۴)، یائسگی (فصل ۴۱۳)، اختلالات رشد جنسی (فصل ۴۱۰)، و اختلالات دستگاه تناسلی مذکر (فصل ۴۱۱).





**شکل ۳-۴۱۲** تکامل فولیکول‌های تخمدانی. به فولیکول گراف فولیکول ثانویه یا فولیکول پیش تخمگذار نیز می‌گویند.

خوانده می‌شوند تا از یک فرآیند کاملاً تنظیم شده بگذرند و تضمین گردد که فولیکول‌زایی در سرتاسر طول عمر تناسلی ادامه می‌یابد. مشخصه این فراخوانی اولیه فولیکول‌های ابتدایی، رشد اووسیت و گذر از سلول‌های گرانولوزای سنگفرشی به مکعبی است. سلول‌های تکای داخلی که فولیکول در حال رشد را دربر می‌گیرند، همگام با رشد فولیکول اولیه به تدریج پدید می‌آیند. وقتی اووسیت یک لایه شفاف و چندین لایه سلول گرانولوزای مکعبی می‌یابد، یک فولیکول ثانویه به وجود می‌آید. در این مرحله است که سلول‌های گرانولوزا گیرنده‌های FSH، استرادیول، و آندروژن می‌یابند و با پیدایش پیوستگاه‌های شکافدار با یکدیگر ارتباط برقرار می‌کنند.

پیام‌رسانی دوطرفه بین سلول‌های زایا و سلول‌های سوماتیک تخمدان از الزامات بلوغ اووسیت و کسب ظرفیت ترشح هورمون‌ها است. به عنوان مثال GDF-9<sup>۱</sup> و BMP-15<sup>۲</sup> (با نام دیگر GDF-9b) که از اووسیت منشأ می‌گیرند، برای مهاجرت سلول‌های پیش گرانولوزا و پیش‌تکا به سطح خارجی فولیکول در حال رشد و مراحل اولیه رشد فولیکول لازم هستند. همچنین GDF-9 به همراه KITL<sup>۳</sup> و FOXL2<sup>۴</sup> برای تشکیل فولیکول‌های ثانویه لازم هستند. همه این ژن‌ها نامزدهای بالقوه برای ایجاد نارسایی تخمدانی پیش از بلوغ هستند و براساس برخی شواهد، جهش در ژن FOXL2 انسان می‌تواند سندرم بلقاروفمیزیس / پتوزیس / اپی‌کانتوس اینورسوس را ایجاد کند که با نارسایی تخمدانی همراه است.

## تشکیل یک فولیکول بالغ

مراحل اولیه رشد فولیکول عمدتاً به عوامل داخل تخمدانی بستگی دارد و از فولیکول اولیه تا مرحله فولیکول غالب ممکن است تا یک سال طول بکشد. ادامه بلوغ تا مرحله پیش‌تخمگذار (از جمله از سرگیری میوز در اووسیت) به ترکیبی از محرک FSH و LH بستگی دارد و در عرض چند هفته انجام می‌گیرد. فراخوانی فولیکول‌های ثانویه از منبع

تناسلی می‌مانند و از این به بعد به آنها اووگونی می‌گویند، برای القاء تکامل تخمدان ضروری هستند. هرچند یک کروموزوم X در سلول‌های سوماتیک غیرفعال می‌شود، این کروموزوم در اووگونی بازفعال می‌شود و ژن‌های روی هر دو کروموزوم X برای تکامل طبیعی تخمدان لازم هستند. بیماران مبتلا به سندرم ترنر (X، ۴۵) تخمدان تکامل نیافته تنها با سلول‌های داریستی دارند (فصل ۴۱۰).

جمعیت سلول‌های زایا توسعه می‌یابند و در ابتدای هفته هشتم بارداری، اووگونی‌ها شروع به ورود به پروفاز اولین تقسیم میوزی می‌کنند و به اووسیت‌های اولیه تبدیل می‌شوند. این فرآیند به اووسیت اجازه می‌دهد با تک لایه‌ای از سلول‌های گرانولوزای تحت احاطه شود و یک فولیکول بدوی را بسازد (شکل ۱-۴۱۲). سلول‌های گرانولوزا از سلول‌های مزونفریک منشأ می‌گیرند که به تخمدان در روزهای ابتدایی تکامل هجوم می‌برند تا سلول‌های زایا را به محیط برانند. براساس شواهد متقن، تخمدان ذخیره‌ای تجدیدنپذیر از سلول‌های زایا دارد. جمعیت اووگونی‌ها طی فرآیندهای مختلط میوز، میوز و آترزی، در هفته بیستم بارداری به حداکثر خود (۶ تا ۷ میلیون) می‌رسد و از این زمان به بعد تعداد اووگونی‌ها و فولیکول‌های ابتدایی از طریق فرآیند آترزی به نحو پیش‌رونده‌ای کاهش می‌یابد. در بدو تولد، اووگونی‌ها دیگر در تخمدان وجود ندارند و تنها ۱ تا ۲ میلیون سلول زایا به شکل فولیکول‌های ابتدایی باقی می‌مانند (شکل ۲-۴۱۲). اووسیت در پروفاز اولین تقسیم میوزی باقی می‌ماند تا این که دقیقاً پیش از تخمگذاری، میوز از سر گرفته می‌شود.

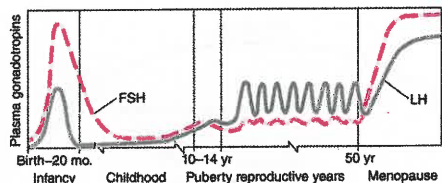
فولیکول‌های ابتدایی خاموش به رشد و تمایز بیشتر فرا

1- growth differentiation factor 9

2- bone morphogenic protein 15

3- KIT ligand

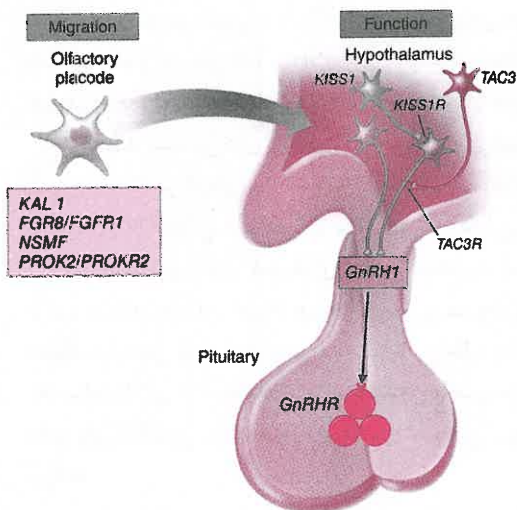
4- forkhead transcription factor



**شکل ۵-۴۱۲** سطح FSH و LH در دوران نوزادی افزایش می‌یابد، اما در سرتاسر دوران کودکی تا رسیدن به بلوغ پایین می‌ماند. سطح گونادوتروپین‌ها در سال‌های باروری به صورت چرخه‌ای است و پس از قطع فیدبک منفی بر اثر یائسگی به شدت افزایش می‌یابد.

افتراقی با این مواد مکانیسمی را به وجود می‌آورد که یک فولیکول را برای ادامه رشد تا مرحله پیش تخمک‌گذار گزینش می‌کند. فولیکول غالب براساس ویژگی‌های خود شامل اندازه، شواهدی از تکثیر سلولهای گرانولوزا، تعداد زیاد گیرنده‌های FSH، فعالیت شدید آروماتاز، و غلظت بالای استرادیول و اینهبین A در مایع فولیکولی قابل شناسایی است.

فولیکول غالب در ۵ تا ۶ روز پیش از تخمک‌گذاری به سرعت گسترش می‌یابد که ناشی از تکثیر سلول‌های گرانولوزا و تجمع مایع فولیکولی است. FSH گیرنده‌های LH را در سلول‌های گرانولوزا القا می‌کند و فولیکول پیش تخمک‌گذار (یا گراف) در راستای آماده شدن برای تخمک‌گذاری به سطح خارجی تخمدان پیش می‌رود. به اوج رسیدن LH میوز را از سر می‌گیرد، تکثیر سلول‌های گرانولوزا را متوقف می‌سازد، و سیکلواکسیژناز ۲ (COX-2)، پروستاگلاندین‌ها، گیرنده پروژسترون، و فاکتورهای رشد شبه فاکتور رشد اپیدرمی (EGF) شامل آمفی‌رگولین، ایپ‌رگولین، بتاسولین، و نوروگولین ۱ را القا می‌کند که همگی برای تخمک‌گذاری لازم هستند. به نظر می‌رسد فاکتورهای شبه EGF میانجی این پاسخ‌های فولیکولی به LH هستند. همچنین فرآیند تخمک‌گذاری با تولید ماتریکس خارج سلولی همراه است که موجب گسترش جمعیت سلول‌های کومولوس اطراف اووسیت و بیرون راندن نظام‌یافته تخمک و مایع فولیکولی می‌شود. هم پروژسترون و هم پروستاگلاندین‌ها (که با محرک تخمدانی القا می‌شوند) برای این فرآیند لازم هستند. پس از تخمک‌گذاری، تشکیل جسم



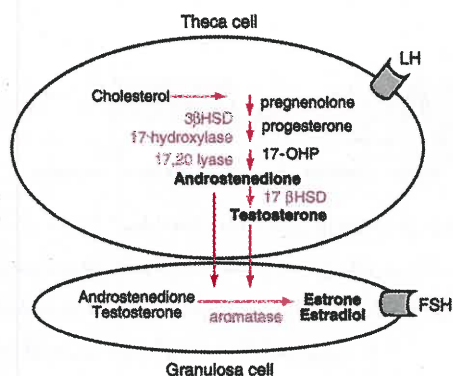
**شکل ۴-۴۱۲** تشکیل یک نظام عملیاتی GnRH به مشارکت چند ژن دخیل در پیدایش و مهاجرت نورون‌های GnRH از پلاکود بویایی به هیپوتالاموس و نیز زن‌های دخیل در تنظیم ترشح و اثر GnRH نیاز دارد.

فولیکول‌های در حال استراحت، به اثر مستقیم FSH نیاز دارد، در حالی که هورمون ضد مولر (AMH) تولید شده از فولیکول‌های کوچک در حال رشد، این اثر FSH را مهار می‌کند. تجمع مایع فولیکولی بین لایه‌های سلول‌های گرانولوزا، یک آنتروم را به وجود می‌آورد که سلول‌های گرانولوزا را به دو گروه متمایز با عملکردهای متفاوت تقسیم می‌کند: سلول‌های مورال که دیواره فولیکول را مفروش می‌کنند و سلول‌های کومولوس که اووسیت را دربر می‌گیرند (**شکل ۳-۴۱۲**). براساس شواهد اخیر، مسیر پیام‌رسانی WNT علاوه بر نقشی که در رشد نظام مولر دارد، برای تشکیل فولیکول آنترال و احتمالاً تولید استروئید تخمدانی لازم است. یک فولیکول غالب واحد از منبع فولیکول‌های در حال رشد در عرض ۵ تا ۷ روز پس از شروع قاعدگی ظاهر می‌شود و اکثر فولیکول‌های دیگر روند رشد خود را از دست می‌دهند و به آترزی دچار می‌شوند. اثرات اتوکراین اکتیوین و BMP-6 (که از سلول‌های گرانولوزا منشأ می‌گیرند) و اثرات پاراکراین GDF-9، BMP-15، و Gpr149 (که از اووسیت منشأ می‌گیرند)، در تکثیر سلول‌های گرانولوزا و تعدیل پاسخدهی به FSH نقش دارند. به نظر می‌رسد تماس

GnRH به صورت پالسی به دستگاه باب هیپوفیزی می‌ریزد تا ساخت و ترشح LH و FSH را از گونادوتروپ‌های هیپوفیزی تحریک کند. گونادوتروپ‌های هیپوفیزی در حدود ۱۰ درصد سلول‌های هیپوفیز را شامل می‌شوند (فصل ۴۱۰ع). در انتهای سه ماهه اول ارتباطات عملکردی نوروهای GnRH با دستگاه باب برقرار می‌شود که این با تولید گونادوتروپین‌های هیپوفیزی مقارن است. به این ترتیب همانند تخمدان، اجزاء هیپوتالاموسی و هیپوفیزی دستگاه تولیدمثل پیش از تولد وجود دارند. با این حال، جفت که سطح بالایی از استرادیول و پروژسترون را می‌سازد، محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - تخمدان را در جنین مهار می‌کند.

پس از تولد و قطع استروئیدهای جفتی، سطح گونادوتروپین‌ها افزایش می‌یابد. سطح FSH در دختران (در قیاس با پسران) بسیار بیشتر است. این افزایش FSH به فعال شدن تخمدان (براساس شواهد سونوگرافی) و افزایش سطح اینهیین B و استرادیول می‌انجامد. مطالعات بر روی جهش‌های TAC3 (سازنده نوروکینین B) و گیرنده آن TAC3R در بیماران دچار کمبود GnRH نشان داده که هر دو در تنظیم ترشح GnRH و به ویژه در این مرحله ابتدایی تکامل نقش دارند. در ۱۲ تا ۲۰ ماهگی، محور تولیدمثلی بار دیگر مهار می‌گردد و دوره خاموشی نسبی تا بلوغ ادامه می‌یابد (شکل ۴۱۲-۵). در آغاز بلوغ، ترشح پالسی GnRH تولید گونادوتروپین‌های هیپوفیزی را القا می‌کند. در روزهای نخست بلوغ، LH و FSH تنها در شب ترشح می‌شوند، اما با پیشرفت بلوغ، ترشح پالسی گونادوتروپین‌ها در کل ساعات شبانه‌روز روی می‌دهد.

هنوز روشن نیست چه مکانیسم‌هایی محور تولیدمثلی را در دوران کودکی خاموش نگه می‌دارند و در دوران بلوغ فعال می‌کنند. می‌دانیم نوروهای GnRH در هیپوتالاموس به عوامل تحریکی و مهاری پاسخ می‌دهند. محققین از سال‌ها قبل افزایش حساسیت به اثر مهاری استروئیدهای گونادی را در دوران کودکی دخیل دانسته‌اند، اما این فرآیند در انسان به اثبات نرسیده است. پیام‌های متابولیک (نظیر لپتین منشأ گرفته از آدیپوسیت‌ها) برای عملکرد تولیدمثلی نقش تسهیل‌کننده دارند (فصل ۴۱۵ع). مطالعات بر روی بیماران مبتلا به کمبود ایزوله GnRH نشان داده که جهش‌ها در ژن



شکل ۴۱۲-۶ تولید استروژن در تخمدان به همکاری سلول‌های تکا و گرانولوزا نیاز دارد که زیر نظر LH و FSH هستند.

زرد را LH در همکاری با به وجود آمدن یک شبکه عروقی غنی در پاسخ به فاکتور رشد آندوتلیال عروقی (VEGF) و فاکتور رشد فیبروبلاست (FGF) القا می‌کند. به علاوه، تنظیم‌کننده‌های مرکزی دستگاه تناسلی شامل GnRH و گیرنده آن (GnRHR) در تخمدان تولید می‌شوند و احتمالاً در عملکرد جسم زرد نقش دارند.

## تنظیم عملکرد تخمدان

### ترشح هیپوتالاموس و هیپوفیز

نوروهای GnRH از سلول‌های اپی‌تلیال در خارج از دستگاه عصبی مرکزی به وجود می‌آیند و ابتدا در طول نوروهای بویایی به بخش داخلی تحتانی هیپوتالاموس مهاجرت می‌کنند. محققین با مطالعه بر روی بیماران دچار کمبود GnRH که به بلوغ نمی‌رسند، به واقعیتی در مورد ژن‌هایی دست یافته‌اند که اوتوتونی و عملکرد نوروهای GnRH را تنظیم می‌کنند (شکل ۴۱۲-۴). ژن‌هایی نظیر KAL1, FGF8/FGFR1, NSMF, PROK2/PROKR2 و CDH7 در مهاجرت نوروهای GnRH به هیپوتالاموس نقش دارند (فصل ۴۱۱). در حدود ۷۰۰۰ نورو GnRH در سرتاسر بخش داخلی تحتانی هیپوتالاموس پراکنده‌اند و با مویرگ‌های دستگاه باب هیپوفیزی در برآمدگی میانی تماس دارند.

استروئید اصلی ترشح شده از تخمدان در مرحله فولیکولار و قوی‌ترین استروژن است. همچنین آندروستندیون (و به میزان کمتری تستوسترون) پس از ساخت در سلول‌های تکا به خون می‌ریزند تا در پوست به دی‌هیدروتستوسترون و در بافت چربی به استروژن‌ها تبدیل شوند. سلول‌های بینابینی ناف تخمدان به لحاظ عملکرد مشابه سلول‌های لیدیک هستند و می‌توانند آندروژن‌ها را بسازند. اگرچه سلول‌های داربستی در پاسخ به آندروژن‌ها (مثلاً در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک [PCOS]) تکثیر می‌شوند، آندروژن‌ها را نمی‌سازند.

تشکیل شبکه مویرگی غنی در پی پارگی فولیکول هنگام تخمک‌گذاری، به مولکول‌های بزرگ نظیر LDL اجازه می‌دهد به سلول‌های گرانولوزا و تکای لوتئینی برسند. همان طور که در مورد فولیکول گفتیم، هر دو نوع سلول برای ساخت استروئید در جسم زرد ضروری هستند. سلول‌های گرانولوزای لوتئینی بزرگ منبع اصلی تولید پروژسترون هستند، در حالی که سلول‌های نکای لوتئینی کوچک‌تر ۱۷-هیدروکسی پروژسترون می‌سازند که این یک سوبسترا برای آروماتیزاسیون به استرادیول توسط سلول‌های گرانولوزای لوتئینی است. LH برای ساختمان و عملکرد جسم زرد ضروری است. از آنجایی که LH و hCG به یک گیرنده مشترک متصل می‌شوند، با گذشت ۱۰ روز از لقاح hCG می‌تواند جای LH را در حمایت از جسم زرد بگیرد و در طب بالینی، hCG برای حمایت از مرحله لوتئال در درمان نازایی به کار می‌رود.

### اثرات هورمون‌های استروئیدی

هم استروژن و هم پروژسترون در ظهور صفات جنسی ثانویه در زنان نقش اساسی ایفا می‌کنند. استروژن در رشد مجاری پستان نقش دارد، در حالی که پروژسترون مسؤول رشد غده است. در دستگاه تناسلی، استروژن‌ها یک محیط پذیرنده را برای لقاح به وجود می‌آورند و با تغییرات هماهنگ و دقیق در آندومتر، افزایش ضخامت مخاط مهبل، کاهش ضخامت موکوس سرویکس، و رشد و انقباضات رحمی، از بارداری و زایمان حمایت می‌کنند. پروژسترون فعالیت ترشحات را در آندومتر تحت تأثیر استروژن القا می‌کند، ویسکوزیته موکوس سرویکس را افزایش می‌دهد، و انقباضات رحمی را مهار می‌نماید. هر دو استروئید گونادی در تنظیم ترشح

گیرنده ۵۴ متصل به پروتئین G (GPR54) (با نام کنونی KISS1R) مانع از شروع بلوغ می‌شوند. لیگاند این گیرنده به نام متاستین از پپتید والد به نام کیسپتین (KISS1) منشأ می‌گیرد و یک محرک قوی برای ترشح GnRH است. محققین به این دلیل کیسپتین را در شروع بلوغ مؤثر می‌دانند که رونوشت‌های KISS1 و KISS1R در هنگام بلوغ در هیپوتالاموس افزایش می‌یابند. TAC3 و دینورفین (Dyn) که به نظر می‌رسد نقش مهمی در تنظیم GnRH دارند، توأم با KISS1 در نورون‌های KNDy بارز می‌شوند که به سمت نورون‌های GnRH می‌روند. این نظام با اثر فیدبک منفی استروژن بر ترشح GnRH رابطه تنگاتنگی دارند.

### استروئیدهای تخمدانی

سلول‌های تخمدانی مولد استروئید هورمون‌ها را ذخیره نمی‌کنند، بلکه آنها را در جریان چرخه قاعدگی طبیعی در پاسخ به LH و FSH به خون می‌ریزند. توالی مراحل و آنزیم‌های دخیل در ساخت هورمون‌های استروئیدی در تخمدان، آدرنال و بیضه مشابه هستند. با این حال، آنزیم‌های موردنیاز مراحل اختصاصی در همه انواع سلول‌ها خواه وجود ندارند یا اندک هستند. ساخت استروژن از کلسترول در فولیکول تخمدانی در حال رشد به همکاری تنگاتنگ سلول‌های تکا و گرانولوزا نیاز دارد که گاه به آن «مدل دو سلولی برای ساخت استروئید» می‌گویند (شکل ۶-۴۱۲). گیرنده‌های FSH تنها در سلول‌های گرانولوزا وجود دارند، در حالی که گیرنده‌های LH به سلول‌های تکا محدود هستند و این تا مراحل انتهایی رشد فولیکولی ادامه دارد که در این زمان بر روی سلول‌های گرانولوزا هم به وجود می‌آیند. سلول‌های تکای دربرگیرنده فولیکول غنی از عروق خونی هستند و از کلسترول (عمدتاً حاصل از لیپوپروتئین‌های خونی) به عنوان نقطه آغازی برای ساخت آندروستندیون و تستوسترون تحت نظر LH استفاده می‌کنند. آندروستندیون و تستوسترون با عبور از تیغه قاعده‌ای به سلول‌های گرانولوزا می‌رسند که هیچ خون‌رسانی مستقیمی ندارند. با عبور از تیغه قاعده‌ای به سلول‌های گرانولوزا می‌رسند که هیچ خون‌رسانی مستقیمی ندارند. سلول‌های گرانولوزای مورال آروماتاز فراوان دارند و تحت نظر FSH استرادیول می‌سازند که

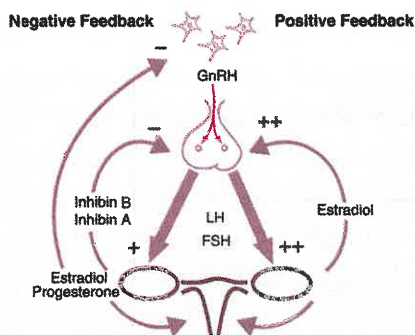


را می‌تواند از غشا شروع کند. مکانیسم‌های پیام‌رسانی مشابه برای پروژسترون پیشنهاد شده‌اند و شواهدی دال بر تنظیم رونویسی از طریق ایزوفرهای A و B گیرنده پروژسترون (PR) و نیز پیام‌رسانی غشایی سریع وجود دارند.

### پیچیدگی‌های تخمدانی

محققین نخستین بار اینهیین را براساس توانایی‌اش در مهار انتخابی ترشح FSH از سلول‌های هیپوفیز از مایعات گونادی به دست آوردند. اینهیین یک هترودایمر متشکل از یک زیرواحد  $\alpha$  و یک زیرواحد  $\beta A$  یا  $\beta B$  برای تولید اینهیین A یا اینهیین B است که هر دو را تخمدان ترشح می‌کند. اکتیوین یک هومودایمر زیرواحد‌های اینهیین  $\beta$  است که می‌تواند ساخت و ترشح FSH را تحریک کند. اینهیین‌ها و اکتیوین‌ها اعضاء ابرخانواده TGF- $\beta$  هستند که در رشد و تمایز نقش دارند. محققین در جریان خالص‌سازی اینهیین، فولیستاتین را کشف کردند که این پروتئین مونومر غیروابسته، ترشح FSH را مهار می‌کند. فولیستاتین در داخل هیپوفیز با اتصال به و خنثی‌سازی اکتیوین، ترشح FSH را به صورت غیرمستقیم مهار می‌کند.

اینهیین B را سلول‌های گرانولوزای فولیکول‌های آنترال کوچک ترشح می‌کنند، در حالی که اینهیین A در سلول‌های گرانولوزا و تکا وجود دارد و آن را فولیکول‌های غالب ترشح می‌کنند. همچنین اینهیین A در سلول‌های گرانولوزای لوتئینی وجود دارد و یک فرآورده ترشحي مهم جسم زرد است. اینهیین B را سلول‌های گرانولوزا به صورت سرشتی ترشح می‌کنند و غلظت سرمی آن با فراخوانی فولیکول‌های ثانویه به منبع فولیکول‌های دارای رشد فعال تحت نظارت FSH افزایش می‌یابد. اینهیین B در طب بالینی به عنوان شاخصی برای ذخیره تخمدانی به کار می‌رود. اینهیین B یک مهارکننده مهم FSH - مستقل از استرادیول - در جریان چرخه قاعدگی است. اگرچه اکتیوین را هم تخمدان می‌سازد، سطح بالای فولیستاتین در سرم توأم با اتصال تقریباً برگشت‌ناپذیر آن به اکتیوین موجب شده که محققین هیچ نقش درون‌ریز را در تنظیم FSH برای اکتیوین تخمدانی در نظر نگیرند. با این حال، شواهد نشان می‌دهند



**شکل ۷-۴۱۲** دستگاه تناسلی مؤنث هم به فیدبک منفی استروئیدها و اینهیین برای تعدیل ترشح FSH و هم به فیدبک مثبت استروژن برای به اوج رساندن ترشح LH قبل از تخم‌گذاری نیاز دارد.

گوناودوتروپین‌ها به کمک فیدبک منفی و مثبت نقش مهمی ایفا می‌کنند. همچنین پروژسترون درجه حرارت پایه بدن را افزایش می‌دهد که در طب بالینی به عنوان شاخصی برای تخم‌گذاری به کار می‌رود.

بخش اعظم استروژن‌ها و پروژسترون در خون متصل به پروتئین‌ها جابجا می‌شوند؛ پروتئین‌ها انتشار آزاد آنها را به سلول‌ها محدود، پاکسازی آنها را طولانی، و در نتیجه به عنوان یک مخزن عمل می‌کنند. پروتئین‌های با میل ترکیبی زیاد مشتملند بر SHBG<sup>۱</sup> (که میل ترکیبی آن به آندروژن‌ها از استروژن‌ها بیشتر است) و CBG<sup>۲</sup> (که به پروژسترون نیز متصل می‌شود). تغییر در سطح پروتئین‌های اتصال‌ی توسط انسولین، آندروژن‌ها، و استروژن‌ها، در افزایش سطح تستوسترون آزاد در PCOS و افزایش سطح استروژن و پروژسترون خون در بارداری نقش دارد.

استروژن‌ها عمدتاً از طریق اتصال به گیرنده‌های هسته‌ای آلفا و بتا ( $ER\alpha$  و  $ER\beta$ ) عمل می‌کنند. هم‌فعال‌کننده‌ها و هم‌مهارکننده‌های رونویسی، اثر  $ER$  را تعدیل می‌کنند. هر دو نوع  $ER$  در هیپوتالاموس، هیپوفیز، تخمدان، و دستگاه تناسلی وجود دارند (فصل ۴۰۰e).  $ER\alpha$  و  $ER\beta$  درجاتی از اختصاصی بودن را به ویژه در رابطه با بروز در داخل انواع مختلف سلول‌ها نشان می‌دهند. به عنوان مثال،  $ER\alpha$  در سلول‌های تکای تخمدان عمل می‌کند، در حالی که  $ER\beta$  برای عملکرد سلول‌های گرانولوزا ضروری است. همچنین شواهدی وجود دارند که استروژن پیام‌رسانی

1- sex hormone - binding globulin

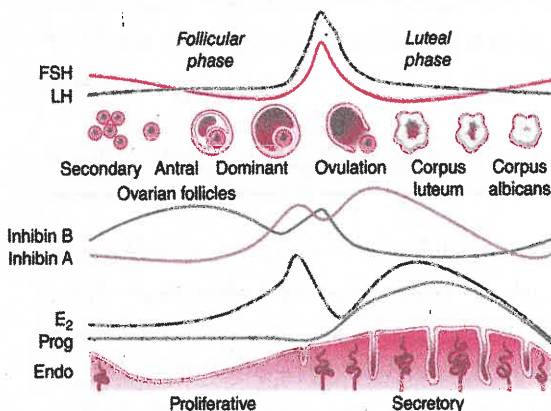
2- corticosteroid - binding globulin

جدول ۱-۴۱۲ میانگین سنی نقاط عطف بلوغ در دختران					
شروع رشد پستان - سن اوج سرعت قد	موهای عانه	منارک	رشد نهایی پستان - موهای عانه	قد بزرگسالی	
۱۰/۲	۱۱/۹	۱۲/۶	۱۴/۳	۱۷/۱	سفیدپستان
۹/۶	۱۱/۵	۱۲	۱۳/۶	۱۶/۵	سیاهپستان

## هماهنگی هورمون‌ها در چرخه قاعدگی طبیعی

مجموعه‌ای از فیدبک‌های منفی و مثبت که ترشح پالسی GnRH، پاسخ هیپوفیز به GnRH، و ترشح نسبی LH و FSH را از گونادوتروپ‌ها تغییر می‌دهند، توالی تغییرات مسؤول عملکرد تولیدمثلی بالغ را هماهنگ می‌کنند. فرکانس و دامنه ترشح پالسی GnRH، ساخت و ترشح LH و FSH را تعدیل می‌کند، به گونه‌ای که فرکانس‌های کم عمدتاً با ساخت FSH و دامنه‌های زیاد عمدتاً با ساخت LH همراه هستند. اینهمین‌ها از طریق توقیف گیرنده‌های اکتیوین، به عنوان آنتاگونیست‌های قوی اکتیوین‌ها عمل می‌کنند. اگرچه اینهمین در هیپوفیز بارز می‌شود، اینهمین گونادی منشأ اصلی مهار فیدبکی FSH است.

دستگاه تناسلی در بخش اعظم چرخه با شیوه فیدبک منفی کلاسیک عمل می‌کند (فصل ۷-۴۱۲). استرادیول و پروژسترون ترشح GnRH را مهار می‌کنند. اینهمین‌ها بر هیپوفیز اثر می‌گذارند تا ساخت و ترشح FSH را به شکل انتخابی مهار کنند. این تنظیم FSH به روش فیدبک منفی برای رشد یک اووسیت بالغ واحد لازم است که عملکرد تناسلی طبیعی زنان را تضمین می‌کند. چرخه قاعدگی علاوه بر این مکانیسم‌های فیدبک منفی، به فیدبک مثبت ناشی از استروژن وابسته است که در آن، به اوج رسیدن LH تخمک‌گذاری یک فولیکول بالغ را تضمین می‌کند. فیدبک منفی استروژن در زنان عمدتاً در هیپوتالاموس با مشارکت ناچیز هیپوفیز روی می‌دهد، در حالی که فیدبک مثبت استروژن در هیپوفیز اتفاق می‌افتد و ترشح GnRH هیپوتالاموسی نقش تسهیل‌کننده دارد.



شکل ۸-۴۱۲ رابطه بین گونادوتروپین‌ها، رشد فولیکول، ترشح گونادی، و تغییرات آندومتر در جریان چرخه قاعدگی طبیعی.

که اکتیوین در تخمدان یک نقش اتوکراین / پاراکراین و یک نقش داخل هیپوفیزی در تعدیل تولید FSH دارد. AMH (با نام دیگر ماده مهارکننده مولر) علاوه بر اهمیتی که در زیست‌شناسی تخمدان دارد، دژنراسانس نظام مولر را در زندگی رویانی جنس مذکر تسهیل می‌کند. AMH را سلول‌های گرانولوزا از فولیکول‌های کوچک می‌سازند و همچون اینهمین B یک شاخص برای ذخیره تخمدانی است. AMH فراخوانی فولیکول‌های ابتدایی را به منبع فولیکولی مهار و با تحریک بروز آروماتاز توسط FSH مقابله می‌کند.

به نظر می‌رسد ریلکسین که آن را سلول‌های تکای لوتئینی جسم زرد می‌سازند، در تشکیل دسیدوا و مهار فعالیت انقباضی میومتر نقش ایفا می‌کند که هر دو برای ایجاد مراحل اولیه بارداری اهمیت دارند.

### مرحله فولیکولار

مشخصه مرحله فولیکولار، فراخوانی تعدادی فولیکول ثانویه و گزینش نهایی یک فولیکول پیش تخمک‌گذار غالب است (شکل ۸-۴۱۲). مرحله فولیکولار به صورت قراردادی از روز نخست قاعدگی شروع می‌شود. با این حال، فراخوانی فولیکول‌ها با افزایش FSH از اواخر مرحله لوتئال چرخه قبلی همزمان با قطع فیدبک منفی استروئیدهای گونادی و احتمالاً اینهیین A شروع می‌شود. این واقعیت که ۲۰ تا ۳۰ درصد افزایش FSH برای فراخوانی فولیکول‌ها کافی است، حساسیت زیاد منبع فولیکول‌های در حال استراحت را به FSH نشان می‌دهد. تکثیر حاصله در سلول‌های گرانولوزا، مسئول افزایش سطح اینهیین B در اوایل مرحله فولیکولار است. اینهیین B به همراه افزایش سطح استرادیول و احتمالاً اینهیین A، ترشح FSH را در جریان این مرحله پراهمیت محدود می‌کند، به گونه‌ای که در بیشتر چرخه‌ها تنها یک فولیکول به بلوغ می‌رسد. افزایش خطر بارداری چند قلو بر اثر افزایش سطح FSH در مادران مسن یا در پی تجویز گونادوتروپین اگزوژن برای درمان نازایی، گواهی بر اهمیت تنظیم فیدبک منفی FSH است. با رشد بیشتر فولیکول غالب، سطح استرادیول و اینهیین A به صورت نمایی افزایش می‌یابد و گیرنده‌های LH در فولیکول به وجود می‌آیند. افزایش سطح استرادیول مسئول تغییرات تکثیری در آندومتر است. افزایش نمایی استرادیول، فیدبک مثبت را در هیپوفیز ایجاد می‌کند تا LH (و به میزان کمتری FSH) به اوج برسد و تخمک‌گذاری و لوتئینی شدن سلول‌های گرانولوزا روی دهد.

### مرحله لوتئال

مرحله لوتئال با تشکیل جسم زرد از فولیکول پاره شده آغاز می‌گردد (شکل ۸-۴۱۲). پروژسترون و اینهیین A را سلول‌های گرانولوزای لوتئینی می‌سازند که به آروماتیزه کردن پیش‌سازهای آندروژنی تکایی ادامه می‌دهند تا استرادیول به وجود آید. اسروژن و پروژسترون در همکاری با یکدیگر، تغییرات ترشخی را در آندومتر ایجاد می‌کنند که برای لانه‌گزینی لازم هستند. جسم زرد را LH حمایت می‌کند، اما طول عمر محدود دارد، زیرا حساسیت آن به LH کاهش می‌یابد. مرگ جسم زرد به کاهش پیشرونده حمایت

هورمونی از آندومتر می‌انجامد. التهاب یا هیپوکسی و ایسکمی موضعی تغییرات عروقی را در آندومتر ایجاد می‌کند که به آزادسازی سیتوکین‌ها، مرگ سلول‌ها، و ریزش آندومتر می‌انجامد.

اگر لقاح روی دهد، hCG تولید شده از تروفوبلاست به گیرنده‌های LH در جسم زرد متصل می‌شود و تولید هورمون‌های استروئیدی را حفظ و از پسرقت جسم زرد پیشگیری می‌کند. جسم زرد برای حفظ هورمونی آندومتر در ۶ تا ۱۰ هفته نخست بارداری لازم است که از این به بعد این وظیفه به جفت محول می‌شود.

### ارزیابی بالینی عملکرد تخمدان

خونریزی قاعدگی در دختران سالم در عرض ۲ تا ۴ سال پس از منارک می‌باید منظم شود، هرچند چرخه‌های بدون تخمک‌گذاری و نامنظم پیش از این زمان شایع هستند. در مابقی سال‌های باروری زنان، طول کل چرخه از روز نخست یک قاعدگی تا روز نخست قاعدگی بعدی در حدود ۲۸ روز (با دامنه ۲۵ تا ۳۵ روز) است. با این حال، تنوع چرخه - به - چرخه در مورد یک زن  $\pm 2$  روز است. طول مرحله لوتئال در چرخه‌های طبیعی تقریباً ثابت از ۱۲ تا ۱۴ روز است؛ لذا عمده تنوع در طول چرخه‌ها مربوط به تنوع در مرحله فولیکولار است. مدت خونریزی قاعدگی در چرخه‌های تخمک‌گذار بین ۴ تا ۶ روز است. طول چرخه با بالا رفتن سن به تدریج کوتاه می‌شود، به گونه‌ای که چرخه‌ها در زنان مسن‌تر از ۳۵ سال در قیاس با سال‌های جوان‌تر خود کوتاه‌تر هستند. چرخه‌های بدون تخمک‌گذاری با رسیدن به یائسگی افزایش می‌یابند و الگوهای خونریزی ممکن است نامنظم شوند.

زنانی که خونریزی ماهیانه منظم را با اختلاف چرخه‌های کمتر از ۴ روز گزارش می‌دهند، معمولاً چرخه‌های تخمک‌گذار دارند، اما نشانه‌های بالینی متعددی برای ارزیابی احتمال تخمک‌گذاری در دسترس هستند. برخی زنان میتل‌اشمرز را تجربه می‌کنند که منظور از آن، ناراحتی لگنی در وسط چرخه است. به نظر می‌رسد علت میتل‌اشمرز گسترش سریع فولیکول غالب در زمان تخمک‌گذاری است. مجموعه‌ای از علایم بالینی مشکل‌آفرین نظیر نفخ،

## محیطی (مستقل از GnRH)

- هیپر بلازی مادرزادی آدرنال
- تومورهای مولد استروژن
- تومورهای آدرنال
- تومورهای تخمدان
- تومورهای مولد گونادوتروپین / hCG
- تماس با استروژن یا آندروژن آگزوژن
- سندرم مک‌کال - آلبرایت
- سندرم مازاد آروماناز

## مرکزی (وابسته به GnRH)

- ایدوپاتییک
- تومورهای CNS
- هامارنوم‌ها
- آستروسیتوم‌ها
- آدنومیوم‌ها
- گلیوم‌ها
- ژرمینوم‌ها
- عفونت CNS
- ترومای سر
- ایانروژنیک
- پرتودرمانی
- شیمی درمانی
- جراحی
- ناهنجاری‌های CNS
- کیست‌های عنبکوتبه یا فوق‌زینی
- دیسپلازی سیتو-اپتیک
- هیدروسفالی

## بلوغ

## رشد طبیعی دختران در بلوغ

اولین قاعدگی (منارک) در مجموعه نقاط عطف مشخص‌کننده بلوغ طبیعی نسبتاً دیر روی می‌دهد (جدول ۱-۴۱۲). پیش از منارک، موهای عانه و سپس زیر بغل رشد می‌کنند (آدرنارک) که علت آن، به بلوغ رسیدن ناحیه رتیکولاریس غدد آدرنال و افزایش ترشح آندروژن‌های آدرنال، به ویژه دهیدرواپی آندروسترون (DHEA) است. علت ظهور آدرنارک ناشناخته است، اما به نظر می‌رسد افزایش BMI و نیز عوامل داخل رحمی و نوزادی دخیل باشند. همچنین پیش از منارک، پستان‌ها رشد می‌کنند (تالارک). پستان‌ها به سطح بسیار کم استروژن بر اثر تبدیل محیطی آندروژن‌های آدرنال و سطح کم استروژن ترشح شده از تخمدان در اوایل بلوغ بسیار حساس هستند. رشد پستان‌ها در حدود ۶۰ درصد دختران پیش از ظهور موهای عانه و زیر بغل روی می‌دهد. فاصله بین شروع رشد پستان و

حساسیت به لمس پستان، و ولع به غذا اغلب چند روز پیش از قاعدگی در چرخه‌های تخمک‌گذار روی می‌دهند، اما فقدان آنها گواهی بر عدم تخمک‌گذاری نیست. روش‌هایی که برای تعیین وقوع یا عدم تخمک‌گذاری به کار می‌روند، عبارتند از سطح سرمی پروژسترون بیش از ۵ng/mL در حدود ۷ روز پیش از قاعدگی مورد انتظار، افزایش درجه حرارت بدن به میزان ۰/۲۴ درجه سلسیوس (۰/۵ درجه فارنهایت) در نیمه دوم چرخه به دلیل اثر تعدیل‌کننده حرارت پروژسترون، یا ردیابی به اوج رسیدن LH ادراری با استفاده از کیت‌های پیش‌بینی تخمک‌گذاری. از آنجایی که تخمک‌گذاری در حدود ۳۶ ساعت پس از به اوج رسیدن LH روی می‌دهد، LH ادراری برای همزمانی مقاربت با تخمک‌گذاری به کار رفته است.

از اولتراسونوگرافی برای ردیابی رشد آنتروم پر از مایع فولیکول در حال رشد، ارزیابی تکثیر آندومتر در پاسخ به افزایش سطح استرادیول در مرحله فولیکولار، و اکوژنیسیته شاخص آندومتر ترشحاتی در مرحله لوتئال می‌توان استفاده کرد.



جدول ۳-۴۱۲ ارزیابی بلوغ زودرس و تأخیری		تأخیری	زودرس
تست‌های غربالگری اولیه			
شرح حال و معاینه فیزیکی	×	×	
ارزیابی سرعت رشد	×	×	
سن استخوانی	×	×	
FSH, LH	×	×	
انسترادبول، تستوسترون	×	×	
DHEAS	×	×	
۱۷-هیدروکسی پروژسترون	×	×	
T <sub>4</sub> , TSH	×	×	
CBC	×	×	
CRP, ESR	×	×	
الکترولیت‌ها، عملکرد کلیوی	×	×	
آنزیم‌های کبدی	×	×	
IGFBP-3, IGF-I	×	×	
U/A	×	×	
تست‌های ثانویه			
اولتراسونوگرافی لگن	×	×	
MRI مغز	×	×	
$\beta$ -hCG	×	×	
تست تحریک GnRH / آگونیست	×	×	
بیماری التهابی روده	×	×	
بیماری سلیاک	×	×	
پرولاکتین	×	×	
کاربوتیپ	×	×	
تست تحریک ACTH	×	×	

می‌دهد، اما تفاوت در زمان منارک تنها ۶ ماه است.

تغییرات هورمونی مهم دیگری هم در زنان بلوغ روی می‌دهند. سطح هورمون رشد (GH) در ابتدای بلوغ افزایش می‌یابد که تا حدی ناشی از افزایش ترشح استروژن در این زمان است. GH با افزایش فاکتور رشد شبه انسولین I (IGF-I)، رشد خطی را افزایش می‌دهد. اوج سرعت رشد در دختران از پسران کمتر (در حدود ۷ سانتی‌متر در سال) است. رشد خطی را در نهایت، بسته شدن اپی‌فیزیهای

منارک در حدود ۲ سال است. سن منارک طی قرن اخیر به تدریج کاهش یافته که محققین آن را به بهبود تغذیه نسبت داده‌اند و رابطه‌ای بین میزان چربی بدن و بلوغ دختران در سن پایین‌تر وجود دارد. در ایالات متحده، منارک به طور متوسط در ۱۲/۵ سالگی روی می‌دهد. عوامل ژنتیکی علت اصلی تنوع در سن شروع بلوغ هستند و محققین وراثت را تا ۸۰-۵۰ درصد دخیل می‌دانند. هم آدرنارک و هم تلارک در سیاه‌پوستان در حدود یک سال زودتر از سفیدپوستان روی

جدول ۴-۴۱۲	تشخیص افتراقی بلوغ تأخیری
هیپوگوناโดتروپیک	هیپوگوناডوتروپیک
زنتیکی	تخمذانی
سندرم‌های هیپوتالاموسی	سندرم ترنر
لپتین / گیرنده لپتین	دیس‌ژنری گونادی
HESX1 (دسپلازی سیتو - اپتیک)	شیمی درمانی / پرتودرمانی
PC1 (پروهورمون کانورتاز)	گالاکتوزمی
هیپوگوناڈیسم هیپوگوناڈوتروپیک ایدوبیاتیکی و سندرم کالمن	اوئوفوریت خودایمنی
NSMF, FGFR1, FGF8, KAL1, KISS1R, KISS1, PROKR2,	هیپر بلازی لیپوئید مادرزادی
PROK2, GnRHR, GnRH1, TAC3R, TAC3, WDR11,	اختلالات آنزیم‌های استرویدزا
HS6ST1, SEM3A, CHD7	کمبود ۱۷ آلفا - هیدروکسیلاز
اختلالات رشد / عملکرد هیپوفیز	کمبود آروماتاز
PROP1	جهش‌های گوناڈوتروپین / گیرنده
تومورها / اختلالات ارتشاحی CNS	FSHR, LHR, FSHβ
کرایئوفارنزوما	سندرم مقاومت به آندروژن
آستروسیتوما، زرمینوما، گلیوما	
پرولاکتینوما، سایر تومورهای هیپوفیز	
هیستوسیتوز X	
شیمی‌درمانی / پرتودرمانی	
عملکردی	
بیماری‌های مزمن	
سوءتغذیه	
ورزش سنگین	
اختلالات خوردن	

زودرس را ظهور صفات جنسی ثانویه پیش از ۸ سالگی تعریف کردند. براساس مطالعات جدید، پزشکان در مواردی ارزیابی دختران را به لحاظ بلوغ زودرس لازم می‌دانند که رشد پستان‌ها یا موهای عانه پیش از ۷ سالگی در دختران سفیدپوست یا پیش از ۶ سالگی در دختران سیاه‌پوست روی دهد.

شایع‌ترین علت بلوغ زودرس دختران، مرکزی و ناشی از زود فعال شدن محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - تخمدان است (جدول ۲-۴۱۲). مشخصه این اختلال، ترشح پالسی LH (در ابتدا در خواب عمیق) و افزایش پاسخ LH و FSH به GnRH اگزوژن (تحریک دو تا سه برابر) است (جدول ۳-۴۱۲). ویژگی‌های بلوغ زودرس واقعی عبارتند از پیشرفت

استخوان‌های بلند بر اثر تماس درازمدت با استروژن محدود می‌کند. همچنین بلوغ با مقاومت خفیف به انسولین همراه است.

### اختلالات بلوغ

تشخیص‌های افتراقی بلوغ زودرس و تأخیری در پسران و دختران مشابه هستند (فصل ۴۱۱). با این حال، تفاوت‌هایی در زمان‌بندی بلوغ طبیعی و اختلاف‌هایی در شیوع نسبی اختلالات اختصاصی در دختران و پسران وجود دارند.

**بلوغ زودرس** براساس مطالعات بر روی دختران انگلیسی، دکتر مارشال و دکتر تانر در سال ۱۹۶۰ بلوغ

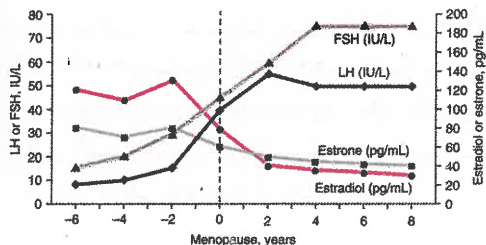
آن، بلوغ زودرس هتروسکسوال می‌گویند. آدرنارک زودرس ممکن است با چاقی، هیپرانسولینمی و متعاقباً استعداد به PCOS همراه باشد.

**بلوغ تأخیری** بلوغ تأخیری طبق تعریف فقدان صفات جنسی ثانویه در ۱۳ سالگی در دختران است (جدول ۴-۴۱۲). ملاحظات تشخیصی بسیار شبیه به آمنوره اولیه هستند (فصل ۶۹). ۲۵ تا ۴۰ درصد موارد بلوغ تأخیری در دختران منشأ تخمدانی دارند که سندرم ترنر شایع‌ترین علت در چنین مواردی است. هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک عملیاتی اتیولوژی‌های متنوعی را دربر می‌گیرد، از جمله بیماری‌های سیستمیک (نظیر بیماری سلپاک و نارسایی مزمن کلیوی) و اختلالات درون‌ریز (نظیر دیابت و هیپوتیروئیدی). به علاوه، به نظر می‌رسد احتمال بروز عوارض جانبی ناشی از کاهش تعادل انرژی بر اثر ورزش، رژیم غذایی، و / یا اختلالات خوردن در دختران بیشتر است. این مجموعه عوامل برگشت‌پذیر در حدود ۲۵ درصد موارد بلوغ تأخیری را در دختران ایجاد می‌کنند. هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک مادرزادی در دختران یا پسران ممکن است بر اثر جهش‌های تک‌ژنی یا چندژنی روی دهد. در حدود ۵۰ درصد دختران مبتلا به هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک مادرزادی (با یا بدون از دست دادن حس بویایی)، شرح حالی دال بر درجاتی از رشد پستان‌ها دارند و ۱۰ درصد آنها یک یا دو بار خونریزی مهملی را ذکر می‌کنند. براساس مطالعات در خانواده‌ها، همان ژن‌های مرتبط با عدم بلوغ ممکن است بلوغ تأخیری را ایجاد کنند و استعداد ژنتیکی به استرس‌های محیطی نظیر رژیم غذایی و ورزش ممکن است دست‌کم برخی از موارد آمنوره هیپوتالاموسی عملکردی را به وجود آورد. اگرچه علل نورواناتومیک بلوغ تأخیری در دختران در قیاس با پسران شیوع بسیار کمتری دارند، پزشک همواره باید اینها را در افراد مبتلا به هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک رد کند.

سن استخوانی بیش از ۲ انحراف معیار، سابقه تسریع رشد اخیر، و پیشرفت صفات جنسی ثانویه. در دختران، بلوغ زودرس مرکزی در ۸۵ درصد موارد ایدیوپاتیک است؛ با این حال، علل نوروژنیک را باید در نظر داشت. جهش‌ها در ژن‌های دخیل در کمبود GnRH (DAX-1, TAC3R, KISS1R, KISS) در درصد کمی از بیماران مبتلا به بلوغ زودرس ایدیوپاتیک گزارش شده‌اند، اما شیوع آنها به حدی نیست که کاربردشان را در ارزیابی‌های بالینی توجیه کند. اساس درمان این بیماران، تجویز آگونیست‌های GnRH برای القاء حساسیت‌زدایی هیپوفیزی در جهت پیشگیری از بسته شدن پیش از موعد اپی‌فیزها و حفظ قامت طبیعی و نیز مدیریت پیامدهای روانی - اجتماعی بلوغ زودرس است.

در بلوغ زودرس ناشی از عوامل محیطی، محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - تخمدان دخیل نیست و مشخصه آن مهار گوناودوتروپین‌ها در حضور سطح بالای استرادیول است. درمان بلوغ زودرس محیطی مشتمل است بر درمان اختلال زمینه‌ای (جدول ۲-۴۱۲) و محدود ساختن اثرات استروئیدهای گونادی با تجویز مهارکننده‌های آروماتاز، مهارکننده‌های ساخت استروئید، و مهارکننده‌های ER. توجه به این نکته ضروری است که بلوغ زودرس مرکزی ممکن است در دخترانی روی دهد که بیماری آنها ابتدا بر اثر عوامل محیطی بوده است (از جمله در سندرم مک‌کان - آلبرایت و هیپرپلازی مادرزادی آدرنال).

انواع ناکامل و متناوب بلوغ زودرس نیز ممکن است روی دهد. به عنوان مثال، رشد زودرس پستان‌ها ممکن است در دختران پیش از ۲ سالگی روی دهد، بدون آن که با پیشرفت بیشتر و افزایش قابل توجه سن استخوانی، تولید استروژن، یا اختلال در قامت نهایی همراه باشد. آدرنارک زودرس ممکن است در غیاب رشد پیشرونده روی دهد، اما آن را باید از هیپرپلازی مادرزادی دیررس آدرنال و تومورهای ترشح‌کننده آندروژن افتراق داد که در این مورد به



**شکل ۱-۴۱۳** میانگین سطح سرمی هورمون‌های تخمدانی و هیپوفیزی در جریان گذار به یائسگی.

هورمونی به صورت «بی‌نظمی نامنظم» است. گرایش به چرخه‌های بدون تخمک‌گذاری می‌تواند یک محیط هیپر استروژنیک هیپروپرئوستاتژنیک را ایجاد کند که ممکن است علت افزایش میزان بروز هیپرپلازی یا کارسینوم آندومتر، پولیپ‌های رحمی، و لیومیوم در زنان در حوالی یائسگی باشد. میانگین سطح سرمی برخی هورمون‌های تخمدانی و هیپوفیزی در جریان گذار به یائسگی در **شکل ۱-۴۱۳** آمده است. در جریان گذار به یائسگی، سطح استرادیول به شدت پایین می‌آید، در حالی که سطح استرون تقریباً حفظ می‌شود و این الگو بازتابی از آروماتیزاسیون محیطی آندروژن‌های آدرنال و تخمدان است. سطح FSH بیش از سطح LH افزایش می‌یابد که این احتمالاً به دلیل فقدان اینهیبین و نیز فیدبک استروژن است.

### تست‌های تشخیصی

طبقه‌بندی 10+STRAW<sup>۱</sup> چارچوبی را برای ارزیابی بالینی بیری تخمدان در اختیار می‌گذارد. براساس **شکل ۲-۴۱۳**، ویژگی‌های چرخه قاعدگی معیارهای اصلی برای تعیین مرحله گذار به یائسگی هستند و بیومارکرها به عنوان معیارهای حمایتی به کار می‌روند. سطح FSH و استرادیول معیارهای تشخیصی غیردقیق برای حوالی یائسگی در زنان دارای قاعدگی هستند. با این حال، سطح پیوسته پایین FSH در اوایل مرحله فولیکولار (روزهای ۲ تا ۵ چرخه قاعدگی) از تشخیص حوالی یائسگی حمایت نمی‌کند، اما سطح بیش از ۲۵ IU/L در نمونه تصادفی خون به نفع مراحل انتهایی گذار

## یائسگی و درمان

۴۱۳ هورمونی

## پس از یائسگی

JoAnn E. Manson, Shari S. Bassuk

یائسگی قطع دایمی قاعدگی به دلیل فقدان عملکرد فولیکول‌های تخمدانی است. میانگین سن زنان آمریکایی در یائسگی ۵۱ سال است. منظور از حوالی یائسگی، دوران پیش از یائسگی است که در آن، باروری کاهش و بی‌نظمی چرخه‌های قاعدگی افزایش می‌یابد و تا یک سال نخست پس از قطع قاعدگی ادامه دارد. حوالی یائسگی ۲ تا ۸ سال (به طور متوسط ۴ سال) پیش از آخرین قاعدگی‌ها شروع می‌شود. مصرف سیگار گذار یائسگی را ۲ سال جلو می‌اندازد. اگرچه گذارهای حوالی یائسگی و پس از یائسگی علایم مشترک بسیاری دارند، فیزیولوژی و درمان این دو متفاوت هستند. تجویز داروهای خوراکی ضدبارداری با دوز کم اساس درمان حوالی یائسگی است، در حالی که درمان هورمونی (HT) پس از یائسگی روشی متداول برای رفع علایم بالینی پس از قطع قاعدگی می‌باشد.

## حوالی یائسگی

### فیزیولوژی

وزن تخمدان و توان باروری آن پس از ۳۵ سالگی به میزان چشمگیری کاهش می‌یابد و این اتفاق در حوالی یائسگی با شدت بیشتری روی می‌دهد؛ کاهش فولیکول‌های اولیه که از پیش از تولد شروع می‌شود، پیوسته تا یائسگی ادامه می‌یابد (**فصل ۴۱۲**). در حوالی یائسگی، فواصل بین قاعدگی‌ها به میزان قابل توجهی (نوعاً ۳ روز) کاهش می‌یابد که علت آن، تسریع مرحله فولیکولار است. سطح FSH به دلیل تغییر فولیکول‌زایی و کاهش ترشح اینهیبین افزایش می‌یابد. برخلاف وضعیت پایدار سطح بالای FSH و سطح پایین استرادیول در یائسگی، مشخصه حوالی یائسگی سطح



اهمیت دارند که آمار بارداری ناخواسته در زنان در دهه پنجم زندگی تقریباً به اندازه دختران نوجوان است. کنتراندینیکاسیون‌های تجویز داروهای خوراکی ضدبارداری عبارتند از مصرف سیگار، بیماری کبدی، سابقه ترومبوآمبولی یا بیماری قلبی - عروقی، سرطان پستان، یا خونریزی مهبلی غیرقابل توجه. داروهای صرفاً حاوی پروژستین (نظیر ۰/۳۵mg نوراتیندرن در روز) یا تزریقات مدروکسی پروژسترون (نظیر ۱۵۰mg داخل عضلانی هر ۳ ماه) ممکن است راه جایگزینی برای درمان منوراژی حوالی یائسگی در زنانی باشد که سیگار مصرف می‌کنند یا عوامل خطر ساز قلبی - عروقی دارند. اگرچه پروژستین‌ها چرخه‌ها را منظم نمی‌کنند و در کاهش تعداد روزهای خونریزی نقشی ندارند، حجم خون قاعدگی را کاهش می‌دهند.

راهبردهای غیرهورمونی برای کاهش حجم خون قاعدگی عبارتند از تجویز داروهای ضدالتهابی غیراسترویدی نظیر اسید مفنامیک (دوز اولیه ۵۰۰mg در شروع قاعدگی و سپس ۲۵۰mg چهار بار در روز به مدت ۲ تا ۳ روز) یا در صورت شکست درمان‌های دارویی، endometrial ablation. توجه به این نکته لازم است که منوراژی به ارزیابی کامل برای رد اختلالات رحمی نیاز دارد. اولتراسونوگرافی خلال مهبلی همراه با تجویز سالین برای ردیابی لیومیوم یا پولیپ مفید است و آسپیراسیون آندومتر می‌تواند تغییرات هیپرپلاستیک را شناسایی کند.

### گذار به یائسگی

در زنان دارای فعالیت جنسی که از داروهای خوراکی ضدبارداری برای رفع علائم حوالی یائسگی بهره می‌گیرند، این پرسش را که چه وقت باید درمان را به HT تغییر داد، باید متناسب با شرایط هر فرد پاسخ داد. دوزهای استروژن و پروژسترون (خواه پروژستین‌های صناعی یا اشکال طبیعی پروژسترون) در HT از دوزهای داروهای خوراکی ضدبارداری کمتر و نقش آنها در پیشگیری از بارداری ثابت نشده است. هرچند فقدان یک ساله قاعدگی‌های خودبه‌خودی به نحو قابل اطمینانی قطع تخمک‌گذاری را نشان می‌دهد، ارزیابی الگوی قاعدگی

به یائسگی است. همچنین اندازه‌گیری FSH به ارزیابی باروری کمک می‌کند؛ سطح کمتر از ۲۰ IU/L، ۲۰-۳۰ IU/L، و بیشتر از ۳۰ IU/L در روز سوم چرخه، به ترتیب معیار خوب، متوسط، و ضعیف برای دستیابی به بارداری است. هورمون آنتی‌مولر و اینهیپین B نیز ممکن است برای ارزیابی باروری به کار آیند.

### علائم بالینی

تعیین این که علائم بالینی در میانسالی ناشی از پیری تخمدان یا سایر تغییرات مرتبط با پیری هستند، کار دشواری است. شواهد قوی وجود دارند که مرحله گذار به یائسگی می‌تواند موجب گرگرفتگی، تعریق شبانه، خونریزی نامنظم و خشکی مهبلی شود. شواهد متوسط وجود دارند که مرحله گذار به یائسگی می‌تواند اختلالات خواب را در برخی زنان ایجاد کند. شواهد غیرقطعی یا ناکافی وجود دارند که پیری تخمدان یکی از دلایل اصلی نوسانات خلق، افسردگی، اختلال حافظه یا تمرکز، علائم سوماتیک، بی‌اختیاری ادرار، یا اختلال عملکرد جنسی است. براساس یک مطالعه در ایالات متحده، قریب به ۶۰ درصد زنان در ۲ سال پیش از آخرین قاعدگی خود به گرگرفتگی دچار می‌شوند. شدت، مدت، دفعات، و اثرات علائم بالینی بر کیفیت زندگی بسیار متغیر هستند.

### درمان درمان حوالی یائسگی

در زنان دچار قاعدگی‌های نامنظم یا سنگین یا علائم مرتبط با هورمون که کیفیت زندگی را مختل می‌کنند، تجویز داروهای خوراکی ضدبارداری ترکیبی با دوز کم اساس درمان است. دوزهای ثابت استروژن و پروژستین (نظیر ۲۰µg اتینیل استرادیول و ۱mg نوراتیندرن استات در روز به مدت ۲۱ روز هر ماه) می‌توانند علائم وازوموتور را برطرف و نظم چرخه ماهانه را برقرار کنند. داروهای خوراکی ضدبارداری فواید دیگری نظیر پیشگیری از سرطان‌های تخمدان و آندومتر و افزایش تراکم استخوانی دارند، هرچند روشن نیست که چنین درمانی در حوالی یائسگی بتواند خطر شکستگی را در سالهای بعدی کاهش دهد. به علاوه، داروهای خوراکی ضدبارداری از این نظر

	Menarche				FMP (0)					
Stage	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
Terminology	Reproductive				Menopausal transition		Postmenopause			
	Early	Peak	Late		Early	Late	Early			Late
					Perimenopause					
Duration	Variable				Variable	1-3 years	2 years (1+1)	3-6 years	Remaining lifespan	
Principal criteria										
Menstrual cycle	Variable to regular	Regular	Regular	Subtle changes in flow/length	Variable Length Persistent ≥7-day difference in length of consecutive cycles	Interval of amenorrhea of ≥60 days				
Supportive criteria										
Endocrine										
FSH			Low	Variable*	↑ Variable*	↑ >25 IU/L**	↑ Variable	Stabilizes		
AMH			Low	Low	Low	Low	Low	Very low		
Inhibin B							Low	Very low		
Antral follicle count			Low	Low	Low	Low	Very low	Very low		
Descriptive characteristics										
Symptoms						Vasomotor symptoms Likely	Vasomotor symptoms Most likely		Increasing symptoms of urogenital atrophy	

\*Blood draw on cycle days 2-5 ↑ = elevated.

\*\*Approximate expected level based on assays using current international pituitary standard.

شکل ۲-۴۱۳ نظام مرحله‌بندی STRAW+ 10 برای سنین باروری در زنان.

سرعت آنها پس از یائسگی افزایش می‌یابد. در سال ۲۰۰۰، قریب به ۴۰ درصد زنان یائسه ۵۰ تا ۷۴ ساله در ایالات متحده از HT استفاده کردند. این استفاده گسترده علیرغم برخی پیامدهای نامطلوب چنین درمانی انجام گرفت. اگرچه اکثر زنان به پاسخ پزشک خود در رابطه با استفاده یا عدم استفاده از هورمون‌ها پس از یائسگی اعتماد می‌کنند، سبک و سنگین کردن فواید و خطرهای این درمان برای هر فرد چالش‌برانگیز است.

هرچند HT براساس برخی مطالعات از بیماری‌های قلبی - عروقی و سایر بیماری‌های مزمن پیشگیری می‌کند، فواید ظاهری ممکن است دست کم تا حدی ناشی از تفاوت‌ها بین زنان پذیرنده درمان هورمونی پس از یائسگی و سایر زنان باشند. افرادی که HT را می‌پذیرند، اغلب سالم‌تر هستند، به مراقبت‌های پزشکی دسترسی بیشتری دارند، به داروهای تجویز شده بیشتر پایبند هستند، و شیوه زندگی سالم‌تری را رعایت می‌کنند. مطالعات تصادفی که این عوامل را کنار گذاشته‌اند، در تمام موارد نتوانسته‌اند فواید HT را

طبیعی در زنان تحت درمان با داروهای خوراکی ضدبارداری امکانپذیر نیست. زنانی که مایل به تغییر روش جلوگیری به یک روش سدی هستند، این کار را باید انجام دهند؛ اگر قاعدگی‌ها خودبه‌خود روی دهند، تجویز داروهای خوراکی ضدبارداری را باید از سر گرفت. پزشک از میانگین سنی بستگان نزدیک هنگام آخرین قاعدگی می‌تواند به عنوان راهنمایی برای شروع این فرآیند بهره گیرد و آن را هر سال تکرار کند تا یائسگی روی دهد.

## یائسگی و HT پس از یائسگی

یکی از پیچیده‌ترین تصمیم‌های فرا روی زنان این است که آیا می‌توانند HT پس از یائسگی را شروع کنند. HT در گذشته عمدتاً برای رفع علائم وازوموتور به کار می‌رفت، اما امروزه به عنوان یک راهبرد برای پیشگیری از اختلالاتی نظیر استئوپوروز و بیماری قلبی - عروقی پیشنهاد می‌شود که

استخوان بر اثر پیری را در زنان یائسه کند می‌نماید. براساس ۵۰ مطالعه تصادفی، تجویز استروژن پس از یائسگی (با یا بدون یک پروژسترون)، تراکم معدنی استخوان را به سرعت و به میزان ۴ تا ۶ درصد در مهره‌ها و ۲ تا ۳ درصد در هیپ افزایش می‌دهد و این افزایش در طول درمان حفظ می‌شود.

شکستگی‌ها مطالعات مختلف نشان داده که تجویز استروژن خطر شکستگی مهره را ۵۰ تا ۸۰ درصد و خطر شکستگی هیپ، مچ دست، و سایر شکستگی‌های محیطی را ۲۵ تا ۳۰ درصد کاهش می‌دهد؛ افزودن یک پروژسترون فواید این درمان را بیشتر نمی‌کند. در بزرگ‌ترین مطالعه، ۵ تا ۷ سال درمان ترکیبی با استروژن - پروژستین یا تنها با استروژن در زنان گزینش‌نشده برای استئوپوروز، شکستگی‌های هیپ را ۳۳ درصد و کل شکستگی‌ها را ۲۵ تا ۳۰ درصد کاهش داد. در مطالعات تصادفی، بیسفسونات‌ها (نظیر آلدروونات ۱۰mg/d یا ۷۰mg یکبار در هفته؛ ریسدروونات ۵mg/d یا ۳۵mg یکبار در هفته؛ یا ایباندروونات ۲/۵mg/d یا ۱۵۰mg یکبار در ماه یا ۳mg هر ۳ ماه یکبار داخل وریدی) و رالوکسیفن (۶۰mg/d) که یک SERM است، تراکم توده استخوانی را افزایش و احتمال شکستگی را کاهش می‌دهند. سایر گزینه‌ها برای درمان استئوپوروز عبارتند از بازدوکسیفن به همراه استروژن‌های کونژوگه و هورمون پاراتیروئید (تری‌پاراتید ۲۰μg/d زیرجلدی). به نظر می‌رسد این داروها (برخلاف استروژن) بر آندومتر یا پستان اثرات نامطلوب ندارند. افزایش فعالیت فیزیکی، دریافت کلسیم کافی (۱۲۰۰-۱۰۰۰mg/d از راه رژیم غذایی یا مصرف مکمل در دو یا سه دوز منقسم) و دریافت ویتامین D کافی (۱۰۰۰-۶۰۰IU/d) نیز ممکن است خطر شکستگی‌های ناشی از استئوپوروز را کاهش دهند. براساس یک مطالعه، سطح خونی ۲۵ - هیدروکسی ویتامین D کم ۵۰nmol/L برای حفظ تراکم استخوان و پیشگیری از شکستگی کافی است. محققین در ایالات متحده الگوریتمی را ارائه داده‌اند که نمره تراکم استخوان هر فرد را با سن و سایر عوامل خطر ساز ترکیب می‌کند تا بتوان خطر ۱۰ ساله شکستگی هیپ و سایر شکستگی‌های استئوپوروتیک مهم را پیش‌بینی کرد (به سایت [www.shef.ac.uk/FRAX](http://www.shef.ac.uk/FRAX) مراجعه کنید).

تأیید کنند. در حقیقت، محققین بزرگترین مطالعه‌ای را که تا به حال در رابطه با HT بر روی بیش از ۲۷۰۰۰ زن یائسه ۵۰ تا ۷۹ ساله (میانگین سنی ۶۳ ساله) به مدت ۵ تا ۷ سال طراحی شده بود، خیلی زود متوقف کردند، زیرا نسبت فایده - خطر در گروه تحت درمان با استروژن - پروژستین مطلوب نبود و افزایش خطر سکتة مغزی در گروه تحت درمان با استروژن به اندازه کاهش خطر بیماری قلبی کرونر (CHD) برطرف نشد.

مطالب پیش رو خلاصه‌ای از راهنمای تصمیم‌گیری مبتنی بر آخرین شواهد علمی هستند. پیشگیری از بیماری قلبی - عروقی، به دلیل فقدان شواهدی دال بر چنین فایده‌ای در مطالعات تصادفی اخیر، از این مطالب حذف شده‌اند.

### فواید و خطرهای HT پس از یائسگی به جدول ۱-۴۱۳ مراجعه کنید.

**فواید قطعی • علائم یائسگی** شواهد قطعی وجود دارند که تجویز استروژن، روش بسیار مؤثری برای مهار علائم وازوموتور و ادراری - تناسلی است. رویکردهای جایگزین مشتملند بر استفاده از داروهای ضدافسردگی (نظیر پاروکستین ۷/۵mg/d یا ونلافاکسین ۷۵-۱۵۰mg/d، گاباپنتین ۹۰۰-۳۰۰mg/d)، کلونیدین (۰/۱-۰/۲mg/d)، ویتامین E (۴۰۰-۸۰۰IU/d) یا مصرف فرآورده‌های حاوی سویا یا سایر فیتواستروژن‌ها (که البته به اندازه HT مؤثر نیستند). پاروکستین تنها داروی غیرهورمونی مورد تأیید در ایالات متحده برای درمان علائم وازوموتور است. همچنین بازدوکسیفن (یک آگونیست / آنتاگونیست استروژن) به همراه استروژن‌های کونژوگه برای درمان علائم وازوموتور مجوز گرفته است. در مورد علائم ادراری - تناسلی، کارایی استروژن مهبلی به اندازه استروژن خوراکی یا جلدی است؛ اسپمیفن خوراکی یک گزینه دیگر است.

استئوپوروز (فصل ۴۲۵ را هم ببینید)

تراکم استخوان تجویز استروژن به دلیل کاهش بازچرخش استخوان و میزان جذب آن، فرآیند از دست دادن

**خطرهای قطعی**

سرطان آندومتر (با تجویز استروژن به تنهایی) براساس بررسی ۳۰ مطالعه، تجویز استروژن به تنهایی خطر سرطان آندومتر را در مصرفکنندگان کوتاهمدت (۱ تا ۵ سال) ۳ برابر و در مصرفکنندگان درازمدت (بیش از ۱۰ سال) ۱۰ برابر می‌کند. این یافته‌ها را مطالعه PEPI<sup>۱</sup> تأیید کرد که براساس آن، ۲۴ درصد زنانی که به مدت ۳ سال تنها استروژن دریافت می‌کنند، به هیپرپلازی آتپیک آندومتر - یک ضایعه پیش‌بدخیم - دچار می‌شوند که این آمار در دریافت‌کنندگان دارونما ۱ درصد است. تجویز همزمان یک پروژسترون این خطر را رفع می‌کند و ممکن است حتی کاهش دهد (به ادامه بحث مراجعه کنید).

ترومبوآمبولی وریدی براساس نتایج حاصل از چندین مطالعه، تجویز استروژن خوراکی خطر ترومبوآمبولی وریدی را در زنان یائسه ۲/۵ برابر می‌کند. نتایج حاصل از بزرگ‌ترین مطالعه بر روی زنان یائسه (WHI)<sup>۲</sup> نشان می‌دهد که خطر آمبولی ریوی و ترومبوز ورید عمقی در پی تجویز استروژن - پروژستین دو برابر می‌شود و با تجویز استروژن به تنهایی ۳۵ تا ۵۰ درصد افزایش می‌یابد. به نظر می‌رسد تجویز استروژن جلدی، به تنهایی یا همراه با برخی پروژستورها (پروژسترون میکرونیزه یا مشتقات پرگنان)، شیوه ایمن‌تری به لحاظ خطر ترومبوآمبولی است.

سرطان پستان (با تجویز استروژن - پروژستین) افزایش خطر سرطان پستان در مصرفکنندگان استروژن، با مدت مصرف این هورمون رابطه مستقیم دارد. براساس نتایج ۵۱ مطالعه، HT کوتاهمدت (کمتر از ۵ سال) میزان بروز سرطان پستان را به میزان معناداری افزایش نمی‌دهد، در حالی که HT درازمدت (۵ سال یا بیشتر) خطر سرطان پستان را ۳۵ درصد افزایش می‌دهد. برخلاف یافته‌های مربوط به سرطان آندومتر، رژیم ترکیبی استروژن - پروژستین در قیاس با استروژن به تنهایی، احتمالاً خطر سرطان پستان را بیشتر افزایش می‌دهد. براساس مطالعه WHI، خطر سرطان پستان در مصرفکنندگان درمان ترکیبی به مدت ۵/۶ سال در قیاس با زنان دریافت‌کننده دارونما ۲۴ درصد افزایش می‌یابد، در حالی که مصرف

استروژن به تنهایی به مدت ۷/۱ سال خطر سرطان پستان را افزایش نمی‌دهد. در حقیقت، WHI کاهش خطر سرطان پستان را با تجویز استروژن به تنهایی نشان می‌دهد، هرچند روشن نیست این یافته مربوط به استفاده از فرمولاسیون خاصی از استروژن یا مدت درمان بیش از ۷ سال است. براساس مطالعه HERS<sup>۳</sup>، ۴ سال درمان ترکیبی خطر سرطان پستان را ۲۷ درصد افزایش می‌دهد. اگرچه یافته اخیر به لحاظ آماری اهمیت ندارد، مجموع شواهد قویاً نقش استروژن - پروژستین را در سرطانزایی پستان نشان می‌دهند. براساس برخی مطالعات، فاصله بین شروع یائسگی و شروع HT ممکن است بر ارتباط بین این درمان و خطر سرطان پستان مؤثر باشد، به طوری که «فاصله زمانی» کمتر از ۳ تا ۵ سال با خطر بیشتر سرطان پستان ناشی از HT همراه است. (این دقیقاً عکس یافته‌ها در مورد CHD است). با این حال، این یافته به اثبات نرسیده و ممکن است یک یافته کاذب قابل انتساب به آمار بالاتر ماموگرافی غربالگر و در نتیجه تشخیص زودتر سرطان در مصرفکنندگان HT (به ویژه زنان دارای سن یائسگی پایین‌تر) باشد. در حقیقت، براساس مطالعه WHI، نسبت خطر HT و سرطان پستان در میان زنانی که در هنگام ورود به این درمان در گروه ۵۰ تا ۵۹ ساله، ۶۰ تا ۶۹ ساله، یا ۷۰ تا ۷۹ ساله قرار داشتند، تفاوتی نداشت.

بیماری کیسه صفرا براساس مطالعات بزرگ، خطر سنگ‌های صفراوی یا کوله‌سیستکتومی در زنان یائسه مصرفکننده استروژن خوراکی دو تا سه برابر می‌شود. براساس مطالعه WHI، احتمال بیماری کیسه صفرا در زنان مصرفکنندگان استروژن - پروژستین یا استروژن به تنهایی در قیاس با زنان مصرفکننده دارونما در حدود ۵۵ درصد بیشتر است. همین آمار را مطالعه HERS نشان می‌دهد. HT جلدی ممکن است یک راه جایگزین ایمن‌تر باشد، اما به مطالعات بیشتر نیاز دارد.

1- Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention

2- Women's Health Initiative

3- Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study



جدول ۱-۴۱۳

بررسی فواید و خطرهای HT پس از یائسگی در مطالعه WHI (استروژن به تنهایی و استروژن - پروژستین)

استروژن - پروژستین		استروژن به تنهایی		اثرات	نتایج
فایده یا خطر نسبی	فایده یا خطر مطلق	فایده یا خطر نسبی	فایده یا خطر مطلق		
فواید قطعی					
علایم یائسگی	بهبود قطعی	۶۵ تا ۹۰ درصد کاهش خطر	۶۵ تا ۹۰ درصد کاهش خطر		
استئوپوروز	افزایش قطعی تراکم معدنی استخوان و کاهش خطر شکستگی	۳۳ درصد کاهش خطر شکستگی هیپ	۳۳ درصد کاهش خطر شکستگی هیپ		۶ مورد کمتر
خطرهای قطعی					
سرطان آندومتر	افزایش قطعی خطر در استروژن به تنهایی				۴/۶ مورد بیشتر
آمبولی ریوی	افزایش قطعی خطر	۹۸ درصد افزایش خطر	۹ مورد بیشتر		۴ مورد بیشتر
ترومبوز ورید عمقی	افزایش قطعی خطر	۸۷ درصد افزایش خطر	۱۱/۵ مورد بیشتر		۷/۵ مورد بیشتر
سرطان پستان	افزایش قطعی خطر با مصرف درازمدت استروژن - پروژستین (بیش از ۵ سال)	۲۴ درصد افزایش خطر	۸/۵ مورد بیشتر		۷ مورد کمتر
بیماری کیسه صفرا	افزایش قطعی خطر	۵۷ درصد افزایش خطر	۴۷ مورد بیشتر		۵۸ مورد بیشتر

بررسی فواید و خطرهای HT پس از یائسگی در مطالعه WHI (استروژن به تنهایی و استروژن + پروژستین) (ادامه)

استروژن به تنهایی

استروژن + پروژستین

نتایج	اثرات	فایده یا خطر نسبی	فایده یا خطر مطلق	فایده یا خطر نسبی	فایده یا خطر مطلق
خطرها و فواید احتمالی یا نامشخص					
بیماری کرونر قلب	افزایش احتمالی خطر در زنانی که سن بالاتری دارند یا سال‌ها از یائسگی‌شان گذشته؛ کاهش احتمالی خطر یا بدون اثر در زنانی که سن پایین‌تری دارند یا تازه یائسه شده‌اند.	۱۸ درصد افزایش خطر (به لحاظ آماری معنادار نیست)	۶ مورد بیشتر	بدون افزایش خطر	بدون تفاوت در خطر
انفارکتوس میوکارد	کاهش خطر در زنانی که سن پایین‌تری دارند	۲۴ درصد افزایش خطر (به لحاظ آماری معنادار نیست)	۶ مورد بیشتر	بدون افزایش خطر	بدون تفاوت در خطر
سکته مغزی	افزایش احتمالی خطر	۳۷ درصد افزایش خطر	۹ مورد بیشتر	۳۵ درصد افزایش خطر	۱۱ مورد بیشتر
سرطان تخمدان	افزایش احتمالی خطر با مصرف درازمدت (بیش از ۵ سال)	۴۱ درصد افزایش خطر	۱ مورد بیشتر	در دسترس نیست	در دسترس نیست
سرطان آندومتر	کاهش احتمالی خطر با مصرف استروژن - پروژستین در درازمدت	۳۳ درصد کاهش خطر	۳ مورد کمتر		
بی‌اختیاری ادرار	افزایش احتمالی خطر	۴۹ درصد افزایش خطر	۵۴۹ مورد بیشتر	۶۱ درصد افزایش خطر	۸۵۲ مورد بیشتر
دیابت نوع ۲	کاهش احتمالی خطر	۱۹ درصد کاهش خطر	۱۶ مورد کمتر	۱۴ درصد کاهش خطر	۲۱ مورد کمتر

بررسی فواید و خطرهای HT پس از یائسگی در مطالعه WHI (استروژن به تنهایی و استروژن - پروژستین) (ادامه)

نتایج	اثرات	استروژن - پروژستین		استروژن به تنهایی	
		فایده یا خطر نسبی	فایده یا خطر مطلق	فایده یا خطر نسبی	فایده یا خطر مطلق
سرطان کولورکتال	کاهش احتمالی خطر با مصرف استروژن - پروژستین؛ افزایش احتمالی خطر با مصرف استروژن به تنهایی در زنانی که سن بالاتری دارند.	۲۸ درصد کاهش خطر	۶/۵ مورد کمتر	بدون افزایش یا کاهش خطر	بدون تفاوت در خطر
دمانس (۶۵ ساله یا مسن تر)	افزایش خطر در زنانی که سن بالاتری دارند.	۱۰۱ درصد افزایش خطر	۲۳ مورد بیشتر	۴۷ درصد خطر بیشتر (به لحاظ آماری معنادار نیست)	۱۵ مورد بیشتر
مرگ و میر کلی	افزایش احتمالی خطر در زنانی که سن بالاتری دارند یا سال ها از یائسگی شان گذشته؛ کاهش احتمالی خطر با بدون اثر در زنانی که سن پایین تری دارند یا تازه یائسه شده اند.	بدون افزایش خطر	بدون تفاوت در خطر	بدون افزایش خطر	بدون تفاوت در خطر
اندکس عمومی	افزایش احتمالی خطر یا بدون اثر در زنانی که سن بالاتری دارند یا سال ها از یائسگی شان گذشته؛ کاهش احتمالی خطر یا بدون اثر در زنانی که سن پایین تری دارند یا تازه یائسه شده اند.	۱۲ درصد افزایش خطر	۲۰/۵ مورد بیشتر	بدون افزایش خطر	بدون تفاوت در خطر

## خطرها و فواید احتمالی یا نامشخص

● بیماری کرونر قلب / سکتة مغزی تا همین چند سال پیش محققین HT را به عنوان یک اقدام محافظت‌کننده از قلب پیشنهاد می‌کردند. مطالعات طی سه دهه گذشته مصرف استروژن را در کاهش میزان بروز CHD در زنان یائسه به میزان ۳۵ تا ۵۰ درصد مؤثر می‌دانستند. اعتبار بیولوژیک چنین رابطه‌ای مبتنی بر این یافته است که تجویز استروژن، به کاهش کلسترول LDL و افزایش کلسترول HDL به میزان ۱۰ تا ۱۵ درصد می‌انجامد. همچنین تجویز استروژن بر سطح Lp(a)، اکسیداسیون LDL، عملکرد آندوتلیوم عروقی، فیبرینوژن، و PAI-1 اثر مطلوبی دارد. با این حال، تجویز استروژن بر سایر شاخص‌های خطر قلبی - عروقی اثر نامطلوبی دارد: سطح تری‌گلیسرید را افزایش می‌دهد؛ انعقاد را با بالا بردن فاکتور VII، قطعات پروترومبین ۱ و ۲، و فیبرینوپیئتید A تسهیل می‌کند، و سطح شاخص التهابی CRP را بالا می‌برد.

مطالعات اخیر در رابطه با تجویز استروژن به تنهایی یا استروژن - پروژستین در زنان دارای سابقه بیماری قلبی - عروقی نتوانسته فواید مطالعات پیشین را تأیید کند. در HERS (یک مطالعه پیشگیری ثانویه برای ارزیابی کارایی و خطرهای تجویز استروژن - پروژستین)، میزان بروز ۴ ساله مرگ کرونر و انفارکتوس میوکارد غیر مرگبار در دو گروه تحت درمان فعال و دارونما یکسان است و خطر حوادث کرونر طی سال نخست در گروه تحت درمان فعال ۵۰ درصد افزایش می‌یابد. هرچند این احتمال وجود دارد که پروژستین فواید استروژن را کاهش دهد، مطالعه ERA<sup>۱</sup> نشان داده که درمان با استروژن خواه به تنهایی یا در ترکیب با پروژستین بر پیشرفت آترواسکلروز کرونر (با بررسی به روش آنژیوگرافی) تأثیری ندارد. به علاوه، یک مطالعه در رابطه با تجویز استرادیول جلدی با یا بدون نوراتیندرن، هیچ فایده قلبی - عروقی را نشان نمی‌دهد. چنین فایده‌ای در یک مطالعه در رابطه با تجویز ۱۷ بتا - استرادیول خوراکی و در مطالعه دیگر در رابطه با تجویز استرادیول والرات خوراکی نیز گزارش نشده است. به این ترتیب براساس مطالعات بالینی، HT در پیشگیری ثانویه از بیماری قلبی - عروقی در زنان یائسه نقشی ندارد.

همچنین مطالعات در رابطه با پیشگیری اولیه نشان

می‌دهند که HT پس از یائسگی، با افزایش زودهنگام خطر قلبی - عروقی و عدم محافظت از قلب همراه است. در مطالعه WHI، احتمال بروز CHD (انفارکتوس میوکارد غیر مرگبار یا مرگ کرونر) در زنان مصرف‌کننده استروژن - پروژستین به مدت ۵/۶ سال در قیاس با گروه مصرف‌کننده دارونما ۱۸ درصد بیشتر است، هرچند این افزایش خطر به لحاظ آماری معنادار نیست. با این حال، طی سال نخست مطالعه، میزان خطر ۸۰ درصد است که در سال‌های بعدی کاهش می‌یابد. در مطالعه WHI، در گروهی که تنها استروژن مصرف می‌کنند، این درمان در طول ۷/۱ سال یا طی هر یک از سال‌های مطالعه بر CHD اثری ندارد. این الگوی نتایج مشابه پیش‌آگهی کلی انفارکتوس میوکارد است.

با این حال براساس بررسی دقیق‌تر یافته‌ها، زمان شروع HT احتمالاً در ارتباط چنین درمانی با CHD اثر مهمی دارد. استروژن ممکن است سرعت مراحل اولیه آترواسکلروز را کاهش دهد، اما بر ضایعات آترواسکلروتیک پیشرفته اثرات نامطلوبی داشته باشد. براساس یک فرضیه، اثرات پروترومبوتیک و التهابی استروژن خود را عمدتاً در زنان دچار ضایعات تحت بالینی نشان می‌دهند که HT را چندین سال پس از وقوع یائسگی شروع می‌کنند، در حالی که زنان دچار آسیب شریانی کمتر که HT را در سال‌های اولیه یائسگی شروع می‌کنند، از فواید قلبی - عروقی آن بهره‌مند می‌شوند، زیرا هنوز ضایعات پیشرفته ندارند. مطالعات بر روی پریمات‌ها از این فرضیه حمایت می‌کنند. در میمون‌هایی که ۲ سال پس از اوئوفورکتومی (معادل ۶ سال پس از یائسگی در انسان) و وقوع آترواسکلروز استروژن را خواه به تنهایی یا همراه با پروژستین دریافت می‌کنند، هیچ تغییری در اندازه پلاک کرونر مشاهده نمی‌شود. با این حال، تجویز هورمون‌های آگزوزن بلافاصله پس از اوئوفورکتومی، در مراحل اولیه آترواسکلروز، اندازه پلاک را تا ۷۰ درصد کاهش می‌دهد.

برخی مطالعات بالینی از فرضیه فوق حمایت می‌کنند. به عنوان مثال، در زنانی که با الگوی کلسترول مناسب به مطالعه WHI وارد می‌شوند، تجویز استروژن با یا بدون پروژستین، خطر CHD را ۴۰ درصد کاهش می‌دهد. در زنانی که با الگوی کلسترول بد به مطالعه WHI وارد



درصد افزایش می‌یابد؛ هنوز روشن نیست که زمان سپری شده از یائسگی تا چه حد بر خطر سکتة مغزی در دریافت‌کنندگان HT اثر می‌گذارد. در چند مطالعه (از جمله WHI)، خطر سکتة مغزی در تمامی گروه‌های سنی افزایش می‌یابد. مطالعات بیشتری باید انجام گیرد تا مشخص شود سن، زمان سپری شده از یائسگی، و سایر عوامل فردی چه اثری بر کاهش یا افزایش خطر قلبی - عروقی در پی درمان HT دارند. به علاوه، هنوز روشن نیست که دوز، فرمولاسیون، یا راه تجویز HT بر نتایج قلبی - عروقی چه اثری خواهد داشت.

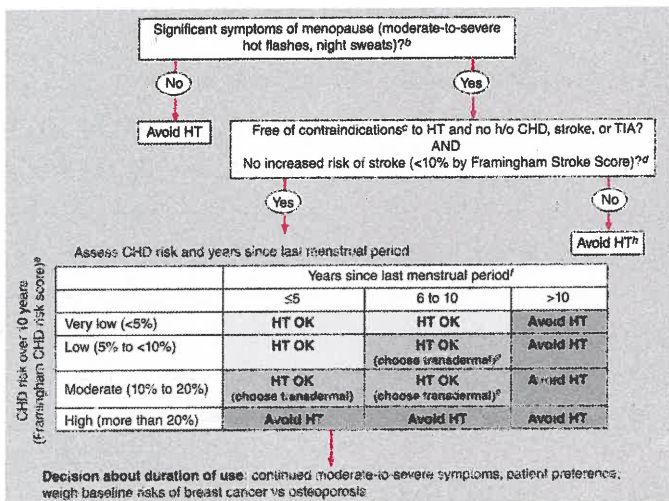
**سرطان کولورکتال** چندین مطالعه نشان داده که HT خطر سرطان کولون و رکتوم را کاهش می‌دهد، هرچند برآوردهای فایده نسبی از ۸ تا ۳۴ درصد متغیر بوده است. در مطالعه WHI، تجویز استروژن - پروژستین به مدت ۵/۶ سال خطر سرطان کولورکتال را ۳۸ درصد کاهش می‌دهد، در حالی که تجویز استروژن به تنهایی به مدت ۷ سال اثری ندارد. با این حال، اثر درمان فوق در گروه‌های سنی مختلف متفاوت است؛ HT در زنان ۷۰ تا ۷۹ ساله خطر را دو برابر می‌کند، اما در زنان جوان‌تر خطر را افزایش نمی‌دهد.

**کاهش قدرت شناخت و دمانس** براساس نتایج چندین مطالعه بالینی، HT پس از یائسگی خطر دمانس را ۳۴ درصد کاهش می‌دهد. با این حال، سایر مطالعات (از جمله WHI) نتوانسته هیچ فایده‌ای را در پی تجویز استروژن به تنهایی یا استروژن - پروژستین بر پیشرفت بیماری آلزایمر خفیف تا متوسط نشان دهند و / یا اثرات نامطلوب HT را بر میزان دمانس (دست کم در زنان مسن‌تر از ۶۵ سال) گزارش کرده‌اند. در مطالعه WHI در گروه سنی ۵۰ تا ۵۵ ساله، HT بر شناخت در مرحله پس از درمان هیچ اثری ندارد. هنوز روشن نیست که زمان سپری شده از یائسگی تا چه حد بر اثرات HT بر شناخت تأثیر می‌گذارد.

**سرطان تخمدان و سایر بیماری‌ها** براساس نتایج چند مطالعه بالینی، HT خطر سرطان تخمدان را افزایش و خطر دیابت نوع ۲ را کاهش می‌دهد. نتایج مطالعه WHI از نتایج مطالعات فوق حمایت می‌کند. براساس نتایج مطالعه WHI،

می‌شوند، درمان فوق CHD را ۷۳ درصد افزایش می‌دهد. همچنین وجود یا فقدان سندرم متابولیک بر رابطه HT و CHD قویاً اثر می‌گذارد. اگر سندرم متابولیک وجود داشته باشد، HT خطر CHD را بیش از دو برابر می‌کند، در حالی که هیچ ارتباطی بین این دو در زنان فاقد سندرم متابولیک وجود ندارد. به علاوه، هر چند در مطالعه WHI در مجموع ارتباطی بین تجویز استروژن به تنهایی و CHD وجود ندارد، میزان خطر در گروه سنی ۵۰ تا ۵۹ ساله ۴۰ درصد کاهش می‌یابد؛ در مقابل، کاهش خطر ۵ درصدی در گروه سنی ۶۰ تا ۶۹ ساله و افزایش خطر ۹ درصدی در گروه سنی ۷۰ تا ۷۹ ساله وجود دارد. در مورد اثر بر کل آمار انفارکتوس میوکارد، تجویز استروژن به تنهایی در جوان‌ترین گروه سنی با ۴۵ درصد کاهش و در مسن‌ترین گروه سنی با ۲۴ درصد افزایش همراه است. همچنین استروژن در جوان‌ترین گروه سنی با کاهش تعداد پلاک کلسیفیه در شریان‌های کرونر همراه است. هرچند در مطالعه WHI سن افراد در گروه دریافت‌کننده استروژن - پروژستین اثر مشابه ندارد، خطر CHD متناسب با سال‌های سپری شده از یائسگی افزایش می‌یابد، به گونه‌ای که اگر این درمان با فاصله بیش از ۲۰ سال از یائسگی شروع شود، خطر قابل توجه است. در مورد اثر بر کل آمار انفارکتوس میوکارد، تجویز استروژن - پروژستین در میان زنانی که کمتر از ۱۰ سال از یائسگی‌شان می‌گذرد، با ۹ درصد کاهش خطر همراه است، در حالی که میزان خطر در زنانی که ۱۰ تا ۱۹ سال از یائسگی‌شان می‌گذرد، ۱۶ درصد افزایش می‌یابد و در زنانی که بیش از ۲۰ سال از یائسگی‌شان می‌گذرد، دو برابر می‌شود. براساس نتایج مطالعه دیگر، خطر CHD در زنانی که در فاصله ۴ سال از یائسگی HT را شروع می‌کنند، در قیاس با زنانی که تحت این درمان قرار نمی‌گیرند، کاهش می‌یابد، اما چنین فایده‌ای در زنانی که HT را با گذشت ۱۰ سال از یائسگی شروع می‌کنند، مشاهده نمی‌شود (اکثر زنان تحت مطالعه در مطالعات گذشته‌نگر در عرض ۳ تا ۴ سال از یائسگی‌شان HT را دریافت می‌کنند، در حالی که اکثر زنان در مطالعات آینده‌نگر در عرض ۱۲ سال یا بیشتر از یائسگی‌شان HT را شروع می‌کنند).

در مورد اثر بر سکتة مغزی، خطر سکتة مغزی در مطالعه WHI در دریافت‌کنندگان استروژن به تنهایی یا استروژن - پروژستین در قیاس با دریافت‌کنندگان دارونما در حدود ۳۵



**شکل ۳-۴۱۳ الگوریتمی برای شناسایی نامزدهای مناسب HT پس از یائسگی.** هر مرحله را دست کم هر ۶ تا ۱۲ ماه مجدداً ارزیابی کنید (با فرض این که بیمار مایل به ادامه دریافت HT است). زنانی که در معرض خطر زیاد شکستگی استئوپوروتیک قرار دارند، اما قادر به تحمل داروهای پیشگیری کننده جایگزین نیستند، هم نامزدهای مناسبی برای HT سیستمیک هستند، حتی اگر علائم وازوموتور متوسط یا شدید نداشته باشند. زنانی که خشکی مهبل بدون علائم وازوموتور متوسط تا شدید دارند، ممکن است نامزد استروژن مهبل باشند. کنترااندیکاسیون ها عبارتند از خونریزی مهبل غیرقابل توجه؛ بیماری کبدی فعال؛ سابقه ترومبوآمبولی وریدی ناشی از بارداری، مصرف داروهای خوراکی جلوگیری از بارداری، یا یک اتیولوژی ناشناخته؛ اختلالات انعقادی؛ سابقه سرطان پستان یا آندومتر؛ و دیابت. کنترااندیکاسیون های نسبی عبارتند از سطح تری گلیسرید بیش از ۴۰۰ mg/dL، بیماری فعال کیسه صفرا، و سابقه ترومبوآمبولی وریدی بر اثر بی تحرکی، جراحی یا شکستگی استخوان (در این موارد از HT جلدی می توان استفاده کرد).

برآورد کلی فایده - خطر وقتی «اندکس عمومی» را می سنجیم که حاصل ترکیبی از نتایج مربوط به CHD، سگته مغزی، آمبولی ریوی، سرطان پستان، سرطان کولورکتال، سرطان آندومتر، شکستگی هیپ، و مرگومیر است، تجویز استروژن - پروژستین با برآورد نامطلوب فایده - خطر (به جیز درمان علائم یائسگی) همراه می باشد (جدول ۱-۴۱۳). چنین برآوردی در گروه های سنی ۱۰ ساله تفاوتی ندارد. در پی تجویز استروژن به تنهایی، برآورد فایده - خطر خنثی است. با این حال، برآورد فایده - خطر در زنان جوان تر مطلوب تر و در زنان مسن تر نامطلوب تر است. RR در زنان ۵۰ تا ۵۹، ۶۰ تا ۶۹ و ۷۰ تا ۷۹ ساله به ترتیب ۰/۸۴، ۰/۹۹ و ۱/۱۷ است.

تغییرات در وضعیت سلامت پس از قطع HT در WHI، اکثر (اما نه همه) خطر ها و فواید مرتبط با استفاده فعال HT، در عرض ۵ تا ۷ سال پس از قطع درمان از بین می روند. در مورد استروژن - پروژستین، افزایش خطر

HT خطر بی اختیاری ادرار را افزایش می دهد و تجویز استروژن - پروژستین با افزایش مرگومیر ناشی از سرطان ریه همراه است.

سرطان آندومتر (با تجویز استروژن - پروژستین) در WHI، تجویز استروژن - پروژستین با ۱۷ درصد کاهش خطر سرطان آندومتر همراه است که به لحاظ آماری معنادار نیست. کاهش معنادار در دوران پس از درمان مشاهده می شود.

آمار مرگومیر بر اثر تمام علل در کل مطالعه WHI، تجویز استروژن با یا بدون پروژستین، مرگومیر ناشی از تمام علل را تغییر نمی دهد. با این حال، آمار مرگومیر در زنان جوان تر (به ویژه در پی تجویز استروژن به تنهایی) کاهش می یابد. خطر نسبی (RR) در پی تجویز استروژن به تنهایی برای زنان در گروه های سنی ۵۰ تا ۵۹، ۶۰ تا ۶۹ و ۷۰ تا ۷۹ سال به ترتیب ۰/۷، ۱/۰۱ و ۱/۲۱ است.

توجیه، بیماری کبدی فعال، ترومبوآمبولی وریدی، سابقه سرطان آندومتر (به جز مرحله ۱ بدون تهاجم عمقی)، سرطان پستان، CHD، سکنه مغزی، حمله ایسکمیک گذرا (TIA)، یا دیابت. کنترااندیکاسیون‌های نسبی عبارتند از هیپرتری‌گلیسریدمی (بیش از ۴۰۰mg/dL) و بیماری فعال کیسه صفرا؛ در چنین مواردی استروژن جلدی ممکن است یک گزینه باشد. پیشگیری اولیه بیماری قلبی را نباید از فواید HT تلقی کرد و افزایش خطر سکنه مغزی و مختصر افزایش خطر بیماری شریان کرونر را باید در نظر گرفت. معهذاً چنین درمانی در مواردی که فواید غیر کرونر از خطرهای بیشتر هستند، می‌تواند مناسب باشد. اگر بیمار حین دریافت HT به یک حادثه کرونر حاد یا سکنه مغزی دچار شود، درمان را باید بلافاصله قطع کرد.

استفاده کوتاه‌مدت (کمتر از ۵ سال برای استروژن - پروژسترون و کمتر از ۷ سال برای استروژن به تنهایی) جهت رفع علائم یائسگی در زنان فاقد کنترااندیکاسیون مناسب است. با این حال، از چنین درمانی در زنان دارای خطر پایه زیاد برای حوادث قلبی - عروقی آتی باید اجتناب کرد. در زنانی که برای HT کنترااندیکاسیون دارند یا این درمان را نمی‌پذیرند، از داروهای ضداسفردگی (نظیر ونلافاکسین، فلوکستین، یا پاروکستین)، گاباپنتین، کلونیدین، سویا، یا اقنی سیاه، و برای علائم ادراری - تناسلی از استروژن داخل مهبل یا اوسیمیفن می‌توان استفاده کرد.

استفاده درازمدت (۵ سال یا بیشتر برای استروژن - پروژسترون و ۷ سال یا بیشتر برای استروژن به تنهایی) دشوارتر است، زیرا خطر سرطان پستان را به ویژه در مورد استروژن - پروژسترون باید در تصمیم‌گیری لحاظ کرد. نامزدهای مناسب استفاده درازمدت عبارتند از درصد کمی از زنان یائسه‌ای که علائم وازوموتور شدید پایا همراه با افزایش خطر استئوپوروز (نظیر استئونی، سابقه فردی یا خانوادگی شکستگی غیرتروماتیک، یا وزن کمتر از ۱۲۵ پوند) دارند و ضمناً سابقه فردی یا خانوادگی سرطان پستان در بستگان درجه اول یا کنترااندیکاسیون‌های دیگر ندارند یا افرادی که تمایل فردی زیاد برای این درمان دارند. شرایط نامناسب برای

سرطان پستان در یک دوره پیگیری ۱۲ ساله (۵/۶ سال درمان به علاوه ۶/۸ سال زیر نظر گرفتن پس از درمان) ادامه می‌یابد، اما اکثر خطرهای قلبی - عروقی خنثی می‌شوند. کاهش خطر شکستگی هیپ پابرجا می‌ماند و کاهش معنادار خطر سرطان آندومتر ظاهر می‌شود. در مورد استروژن به تنهایی، کاهش خطر سرطان پستان در یک دوره پیگیری ۱۲ ساله (۶/۸ سال درمان به علاوه ۵/۱ سال زیر نظر گرفتن پس از درمان) معنادار می‌شود و تفاوت‌های معنادار در گروه‌های سنی برای کل موارد انفارکتوس میوکارد و اندکس عمومی (با نتایج مطلوب‌تر برای زنان جوان‌تر) پابرجا می‌مانند.

### رویکرد به بیمار: HT پس از یائسگی

کاربرد منطقی HT پس از یائسگی به سبک و سنگین کردن فواید و خطرهای بالقوه نیاز دارد. شکل ۳-۴۱۳ یک شیوه تصمیم‌گیری را نشان می‌دهد. پزشک ابتدا باید تعیین کند که آیا بیمار علائم یائسگی متوسط تا شدید دارد که اندیکاسیون اولیه برای شروع HT سیستمیک است. همچنین HT سیستمیک برای پیشگیری از استئوپوروز در زنان دچار خطر زیاد شکستگی به کار می‌رود که نمی‌توانند سایر راه‌های درمان استئوپوروز را تحمل کنند. (از استروژن مهبل یا سایر داروها می‌توان برای درمان علائم ادراری - تناسلی در غیاب علائم وازوموتور استفاده کرد). پزشک باید درباره فواید و خطرهای چنین درمانی به بیمار توضیح دهد و در موارد لازم بر عدم قطعیت یافته‌ها تأکید کند. از آن جایی که آمار بیماری‌های مزمن با بالا رفتن سن افزایش می‌یابد، خطرهای مطلق در زنان مسن‌تر بیشتر هستند، علیرغم این که خطرهای نسبی ممکن است یکسان بمانند. به عوارض جانبی بالقوه - به ویژه خونریزی مهبل در بی مصرف استروژن - پروژستین در زنان دارای رحم سالم - باید توجه داد. پزشک باید ترجیح خود بیمار را دریابد و در تصمیم‌گیری لحاظ کند. کنترااندیکاسیون‌های HT را باید ارزیابی کرد که عبارتند از خونریزی مهبل غیرقابل

# نازایی و جلوگیری از بارداری ۴۱۴

Janet E. Hall

## نازایی

### تعریف و میزان شیوع

نازایی طبق تعریف به ناتوانی در باردار شدن پس از ۱۲ ماه مقاربت جنسی محافظت نشده می‌گویند. در زنانی که در نهایت باردار می‌شوند، بارداری در ۵۰ درصد موارد در عرض ۳ ماه، در ۷۵ تا ۸۲ درصد موارد در عرض ۶ ماه، و در ۸۵ تا ۹۲ درصد موارد در عرض ۱۲ ماه روی می‌دهد. سازمان بهداشت جهانی (WHO) نازایی را به عنوان یک معلولیت (اختلال عملکرد) در نظر می‌گیرد و در نتیجه فرد را از حقوق افراد معلول برخوردار می‌داند. ۳۴ میلیون زن (عمدتاً از کشورهای در حال توسعه) به نازایی ناشی از سپسیس مادری و سقط نایمن دچار هستند. در جمعیت زیر ۶۰ سال، نازایی پنجمین معلولیت شایع به حساب می‌آید. در ایالات متحده، میزان نازایی براساس «ارزیابی ملی رشد خانواده» در زنان متأهل ۱۵ تا ۴۴ ساله ۶ درصد است، هر چند مطالعات آینده‌نگر این آمار را ۱۲ تا ۱۵ درصد اعلام کرده‌اند. میزان نازایی در ۳۰ سال اخیر در اکثر کشورها تقریباً ثابت مانده است. با این حال، درصد زوج‌های بدون فرزند رو به افزایش بوده که علت آن، تعداد بیشتر زوج‌ها در سنین باروری و تمایل به دیرتر بچه‌دار شدن است. این یک آمار مهم است، زیرا کاهش بارورسازی مرتبط با سن را نشان می‌دهد: میزان نازایی اولیه از ۸ درصد در سنین ۱۸ تا ۳۸ سالگی به ۲۵ درصد در سنین ۳۵ تا ۳۹ سالگی و ۳۰ درصد در سنین ۴۰ تا ۴۴ سالگی افزایش می‌یابد. ۱۴ درصد زوج‌ها در ایالات متحده به دلیل نازایی به پزشک مراجعه می‌کنند؛ از این میان، دوسوم زوج‌ها مشاوره می‌گیرند، ۱۲ درصد به تست نازایی در شریک مؤنث و / یا مذکر نیاز دارند، و ۱۷ درصد داروهای القاکننده تخمک‌گذاری دریافت می‌کنند.

استفاده درازمدت عبارتند از خطر زیاد قلبی - عروقی، خطر زیاد سرطان پستان (نظیر سابقه سرطان پستان در بستگان درجه اول، وجود ژن‌های مستعدکننده نظیر BRCA1 یا BRCA2، یا سابقه فردی آنتی‌بی سلولی در بیوپسی پستان)، و خطر اندک استئوپوروز. حتی در مورد نامزدهای مناسب، پزشک باید راهبردهایی را برای به حداقل رساندن دوز و مدت درمان اتخاذ کند. به عنوان مثال، زنانی که HT را برای رفع علائم وازوموتور شدید در اوایل یائسگی دریافت می‌کنند، باید ظرف ۵ سال این درمان را قطع کنند و تنها در صورتی آن را از سر گیرند که علائم باقی بمانند. به دلیل نقش پروژسترون‌ها در افزایش خطر سرطان پستان، رژیم‌های دوره‌ای نه پیوسته و نیز فرمولاسیون‌هایی غیر از مدروکسی پروژسترون استات را در درمان درازمدت باید در نظر گرفت. برای پیشگیری از استئوپوروز، درمان‌های جایگزین نظیر بیسفسونوات‌ها یا SERM توصیه می‌شوند. مطالعات کافی در رابطه با پروژسترون‌های جایگزین و فرآورده‌های حاوی آندروژن (به ویژه در درمان درازمدت) انجام نگرفته‌اند. مطالعات بیشتر در رابطه با اثرات این داروها بر بیماری قلبی - عروقی، تحمل گلوکز، و سرطان پستان لازم هستند.

علاوه بر HT، تغییرات در شیوه زندگی نظیر قطع سیگار، فعالیت فیزیکی کافی، و رژیم غذایی سالم، در مهار علائم بالینی و پیشگیری از بیماری مزمن نقش مهمی ایفا می‌کنند. دسترسی به طیف گسترده‌ای از گزینه‌های دارویی (نظیر بیسفسونوات‌ها، SERM، و سایر داروهای مناسب استئوپوروز؛ داروهای کاهنده کلسترول با ضد فشار خون برای بیماری قلبی - عروقی)، تکیه به درمان هورمونی را کاهش داده است. با این حال، HT کوتاه‌مدت هنوز برای برخی زنان مفید است.



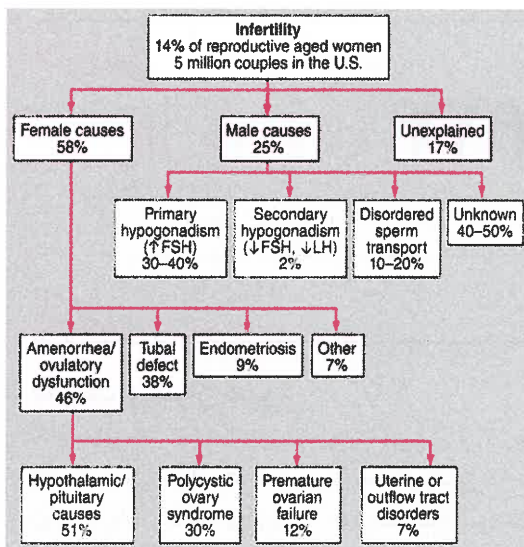
مورد بررسی‌های مورد نیاز و گزینه‌های درمان نازایی (از جمله قبول فرزند) توضیح دهد. در بررسی‌های اولیه باید مشخص گردد که علت اولیه نازایی مذکر، مؤنث، یا هر دو است. این بررسی‌ها مشتمل بر آنالیز منفی در مذکر، تأیید تخمک‌گذاری در مؤنث، و در بسیاری از موارد، اثبات باز بودن لوله در مؤنث. در برخی موارد، حتی پس از بررسی‌های وسیع برای رد تمامی عوامل مذکر و مؤنث نمی‌توان یک علت را شناسایی کرد و نازایی در بهایت در گروه غیرقابل توجیه دسته‌بندی می‌شود.

### جنبه‌های روانی نازایی

نازایی قطعاً با استرس روانی همراه است که نه تنها ناشی از خود اقدامات تشخیصی و درمانی می‌باشد، بلکه به دلیل چرخه‌های تکراری امید و ناامیدی روی می‌دهد که با هر اقدام درمانی جدید که به تولد نوزاد نمی‌انجامد، همراه هستند. این احساسات اغلب با حس انزوا از دوستان و خانواده در هم می‌آمیزند. پزشک باید از ابتدای ارزیابی نازایی، شیوه‌های صحیح مشاوره و مدیریت استرس را به کار گیرد.

### علل مؤنث

اختلالات در عملکرد قاعدگی شایع‌ترین علت نازایی مؤنث هستند. این اختلالات که شامل اختلال عملکرد تخمک‌گذاری و اختلالات رحمی یا خروجی دستگاه تناسلی هستند، ممکن است به صورت آمنوره یا چرخه‌های قاعدگی نامنظم یا کوتاه ظاهر یابند. شرح حال و معاینه فیزیکی دقیق و چند تست محدود به پزشک اجازه می‌دهند اختلال را در یکی از گروه‌های زیر دسته‌بندی کند: (۱) هیپوتالاموسی یا هیپوفیزی (سطح پایین FSH، LH و استرادیول با یا بدون افزایش پرولاکتین)، (۲) سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS)، چرخه‌های نامنظم و هیرآندروژنیسم در غیاب سایر علل افزایش آندروژن، (۳) تخمدانی (افت استرادیول همراه با افزایش FSH)، یا (۴) اختلال رحمی یا خروجی دستگاه تناسلی. شیوع این تشخیص‌ها به این بستگی دارد که آمنوره اولیه یا پس از بلوغ و منارک طبیعی باشد.



شکل ۱-۴۱۴ علل نازایی.

### علل نازایی

طیف نازایی از کاهش میزان باردار شدن یا ضرورت مداخله پزشکی تا علل برگشت‌ناپذیر نازایی متغیر است. نازایی را در ۲۵ درصد زوج‌ها به عوامل مذکر و در ۵۸ درصد زوج‌ها به عوامل مؤنث می‌توان نسبت داد و در ۱۷ درصد زوج‌ها غیرقابل توجیه است (شکل ۱-۴۱۴). در موارد نه چندان نادر، هم عوامل مذکر و هم عوامل مؤنث در نازایی مؤثر هستند. پزشکان معتقدند زنان مسن‌تر از ۳۴ سال - به دلیل کاهش توان بارداری - به جای ۱۲ ماه پس از ۶ ماه مورد توجه قرار گیرند.

### رویکرد به بیمار نازایی

#### ارزیابی اولیه

در تمامی زوج‌هایی که به دلیل نازایی مراجعه می‌کنند، ارزیابی اولیه مشتمل است بر مشاوره در مورد زمان مناسب مراقبت و مشاوره در عوامل خطر ساز قابل تغییر نظیر مصرف سیگار، الکل، کافئین و جاقی. پزشک باید در

یا انحراف سرویکس در معاینه لگن مطرح می‌کند. به نظر می‌رسد آندومتریوز خفیف به نازایی نمی‌انجامد؛ بیماری نازایی در آندومتریوز متوسط و شدید ممکن است چند عاملی و ناشی از اختلال در فولیکول‌زایی، بارورسازی، و لانه‌گزینی، و نیز چسبندگی‌ها باشد. با این حال، آندومتریوز اغلب به لحاظ بالینی خاموش است و آن را تنها با لاپاراسکوپ می‌توان رد کرد.

### علل مذکر (فصل ۴۱۱ را ببینید)

علل شناخته شده نازایی مذکر عبارتند از بیماری اولیه بیضه، اختلالات ژنتیکی (به ویژه حذف‌شدگی‌های کوچک در کروموزوم Y)، اختلالات انتقال اسپرم، و بیماری هیپوناتاموس - هیپوفیز که به هیپوگنادیسم ثانویه می‌انجامد. با این حال، علت در حداکثر نیمی از مردان مشکوک به عامل مذکر قابل شناسایی نیست. مهم‌ترین تست تشخیصی اولیه، آنالیز منی است. اگر تعداد اسپرم در بررسی‌های مکرر کم یا شواهد بالینی هیپوگنادیسم وجود داشته باشد، سطح تستوسترون را باید اندازه‌گیری کرد. سطح گونادوتروپین‌ها به پزشک اجازه می‌دهد تعیین کند که هیپوگنادیسم یک علت گونادی یا مرکزی دارد.

### درمان نازایی

علاوه بر تأکید بر اثر منفی مصرف سیگار بر باروری و بارداری، مشاوره در زمینه تغذیه و وزن، جزء لاینفک درمان نازایی است. BMI کم یا زیاد در بروز نازایی در زنان و عوارض در دوران بارداری نقش دارد. همچنین چاقی با نازایی در مردان در ارتباط است. نازایی را باید براساس مشکلات منحصر به هر یک از دو شریک جنسی درمان کرد. در بسیاری از شرایط، از جمله نازایی غیر قابل توجیه، آندومتریوز خفیف تا متوسط، و / یا پارامترهای حد مرزی منی، رویکرد پله به پله به نازایی بهینه است که در آن، ابتدا اقدامات کم‌خطر انجام می‌گیرند و سپس در صورت لزوم به سمت اقدامات تهاجمی‌تر و پرخطر پیش می‌رود. پس از

ارزیابی بیشتر اختلالات فوق در فصل ۶۹ آمده است.

**اختلال عملکرد تخمک‌گذاری** در زنانی که چرخه‌های قاعدگی منظم دارند، پزشک باید در جستجوی شواهد تخمک‌گذاری باشد (فصل ۴۱۲). حتی در صورت وجود چرخه‌های تخمک‌گذار، ارزیابی ذخیره تخمدانی در زنان مسن‌تر از ۳۵ سال لازم است. اندازه‌گیری FSH در روز سوم چرخه (سطح FSH کمتر از  $10 \text{ IU/mL}$  در روز سوم چرخه دال بر ذخیره اووسیت کافی تخمدان) مقرون به‌صرفه‌ترین تست است. سایر تست‌ها عبارتند از اندازه‌گیری FSH در پاسخ به کلومیفن سترات (فیدبک منفی استروژن را بر FSH مهار می‌کند)، شمارش فولیکول‌های آنترال در اولتراسونوگرافی، و AMH (کمتر از  $0.5 \text{ ng/mL}$  حاکی از کاهش ذخیره تخمدانی است، هر چند تنوع بین آزمایشگاه‌ها وجود دارد).

**بیماری لوله‌ای** اختلال عملکرد لوله‌ای ممکن است به دلایل زیر باشد: بیماری التهابی لگن (PID)، آپاندیسیت، آندومتریوز، چسبندگی‌های لگنی، جراحی لوله‌ای، سابقه استفاده از IUD، و سابقه بارداری نابه‌جا. با این حال، در حداکثر ۵۰ درصد بیماران دچار نازایی لوله‌ای، علت قابل شناسایی نیست. به دلیل شیوع زیاد بیماری لوله‌ای، ارزیابی باز بودن لوله‌ای به کمک هیستروسالپینگوگرافی (HSG) یا لاپاراسکوپي در اکثر زوج‌های دچار نازایی در مراحل ابتدایی لازم است. عفونت‌های تحت بالینی با C.trachomatis یک علت نازایی لوله‌ای است که کمتر از حد واقعی شناسایی می‌شود و به درمان هر دو شریک جنسی نیاز دارد.

**آندومتریوز** آندومتریوز به وجود غدد یا داربست آندومتر در خارج از حفره آندومتر و عضله رحمی می‌گویند که مسؤول ۴۰ درصد نازایی غیر از موارد ناشی از اختلالات تخمک‌گذاری، انسداد لوله‌ای، یا عوامل مذکر است. وجود آن را شرح حالی از مقاربت دردناک، دیسمنوره تشدیدشونده (که اغلب پیش از قاعدگی‌ها شروع می‌شود)، یا افزایش ضخامت سیتوم رکتوم - مهبل

دچار هیپوگوناדיسم هیپوگوناوتروپیک و PCOS بسیار مؤثر هستند و برای القاء فولیکول‌های متعدد در نازایی غیر قابل توجه و زنان در سال‌های آخر باروری به کار می‌روند. اشکالات آنها عبارتند از خطر قابل توجه بارداری چند قلو و خطر تحریک بیش از حد تخمدان (به ویژه در زنان دچار تخمدان‌های پلی‌کیستیک) با یا بدون سایر جنبه‌های PCOS. پایش دقیق و رویکرد محافظه کارانه به تحریک تخمدان، این خطر را کاهش می‌دهد. گوناوتروپین‌های موجود در بازار مشتملند بر فرآورده‌های اداری LH و FSH با خلوص زیاد، و FSH نوترکیب. اگرچه FSH نقش اصلی را ایفا می‌کند، LH برای استروئیدسازی در بیماران هیپوگوناوتروپیک لازم است و LH با hCG با اثر بر تمایز نهایی اووسیت ممکن است نتایج را ارتقا دهد. این روش‌ها را معمولاً با IUI ترکیب می‌کنند. هیچ یک از این روش‌ها در زنان دچار نارسایی زودرس تخمدان مؤثر نیستند و در این موارد باید از اهداء اووسیت یا فرزندخواندگی بهره گرفت.

### بیماری لوله‌ای

اگر هیستروسالپنگوگرافی یک اختلال لوله‌ای یا حفره رحمی را نشان دهد یا اگر بیمار در هنگام ارزیابی اولیه ۳۵ ساله یا مسن‌تر باشد، لاپاراسکوپی با لاواژ لوله (اغلب همراه با هیستروسکوپی) توصیه می‌شود. اگرچه ترمیم لوله را در پی تشخیص بیماری لوله‌ای می‌توان انجام داد، در اغلب موارد IVF به کار می‌رود. این بیماران در معرض خطر بارداری نابه‌جا هستند.

### آندومتريوز

اگرچه ۶۰ درصد زنان دچار آندومتريوز بسیار خفیف یا خفیف ممکن است بدون اقدام درمانی در عرض ۱ سال باردار شوند، به نظر می‌رسد رزکسیون لاپاراسکوپی آمار بارداری را افزایش می‌دهد. درمان دارویی آندومتريوز پیشرفته برای مهار علائم بالینی به طور گسترده به کار رفته، اما اثر آن بر افزایش باروری

تعیین تمامی عوامل نازایی و اصلاح آنها، در صورت امکان، این رویکرد به ترتیب پیچیده‌تر شدن مشتمل است بر (۱) زیر نظر گرفتن، (۲) کلومیفن سیترات یا یک مهارکننده آروماتاز با یا بدون IUI، (۳) گوناوتروپین‌ها با یا بدون IUI، و (۴) IVF. مدت زمان به کار رفته برای ارزیابی، اصلاح اختلالات شناسایی شده، و زیر نظر گرفتن در مورد زنان ۳۰ ساله یا کمتر می‌تواند طولانی باشد، اما در زنان ۳۵ ساله یا مسن‌تر باید این فرآیند را سریع‌تر انجام داد. در برخی شرایط، زیر نظر گرفتن مناسب نیست.

### اختلال عملکرد تخم‌گذاری

در اختلال عملکرد تخم‌گذاری ابتدا باید اتیولوژی را شناسایی کرد تا بتوان درمان اختصاصی را انجام داد. به عنوان مثال، آگونیست‌های دوپامین ممکن است در بیماران دچار هیپرپرولاکتینمی اندیکاسیون داشته باشند (فصل ۴۰۳). تغییر شیوه زندگی ممکن است در زنان دچار BMI زیاد یا کم یا سابقه ورزش سنگین مفید باشد.

داروهای مناسب برای القاء تخم‌گذاری مشتملند بر داروهای افزایشنده FSH از طریق تغییر فیدبک منفی، گوناوتروپین‌ها، و GnRH پالسی. کلومیفن سیترات یک آنتاگونیست استروژن غیراستروئیدی است که با مهار فیدبک منفی در هیپوتالاموس، سطح FSH و LH را افزایش می‌دهد. تأثیر کلومیفن بر القاء تخم‌گذاری به شدت به انتخاب بیمار بستگی دارد. در بیماران مناسب، کلومیفن تخم‌گذاری را در حدود ۶۰ درصد زنان مبتلا به PCOS القا می‌کند و درمان انتخابی اولیه می‌باشد. به نظر می‌رسد تجویز همزمان با داروهای تعدیل‌کننده سطح انسولین (نظیر متفورمین) بر نتیجه درمان اثری ندارد. تأثیر کلومیفن سیترات در زنان مبتلا به هیپوگوناادیسم هیپوگوناوتروپیک کمتر است. مطالعاتی در زمینه تأثیر مهارکننده‌های آروماتاز بر درمان نازایی انجام گرفته است؛ هرچند تأثیر آنها احتمالاً از کلومیفن بیشتر است، این داروها برای این اندیکاسیون پذیرفته نشده‌اند. گوناوتروپین‌ها برای القاء تخم‌گذاری در زنان

1- intrauterine insemination

2- in vitro fertilization

موفقیت بسته به علت نازایی و سن ۱۵ تا ۴۰ درصد است. بیشترین آمار موفقیت در زنان بدون تخمک‌گذاری و کمترین آمار موفقیت در زنان دارای ذخیره تخمدانی کاهش یافته است. در ایالات متحده، آمار موفقیت در زنان سفیدپوست از زنان سیاه‌پوست، آسیایی تبار، یا اسپانیایی تبار بیشتر است. علیرغم موفقیت زیاد، IVF پرهزینه است و به پایش دقیق القاء تخمک‌گذاری و روش‌های ته‌اجمی (از جمله آسپراسیون فولیکول‌های متعدد) نیاز دارد. IVF با افزایش خطر بارداری چند قلو به ویژه در زنان ۳۵ ساله (یا کمتر) همراه است که در آنها آمار موفقیت می‌تواند به ۳۰ درصد برسد و لذا محققین توصیه می‌کنند به تعداد رویان‌ها یا بلاستوسیت‌های انتقال یافته براساس سن و عوامل دخیل در پیش‌آگهی توجه شود.

## روش‌های جلوگیری از بارداری

اگرچه مصرف روش‌های مختلف جلوگیری از بارداری در سرتاسر جهان در دو دهه اخیر افزایش یافته، در سال ۲۰۱۰، ۱۴۶ میلیون زن ۱۵ تا ۴۹ ساله در سرتاسر جهان که ازدواج کرده بودند، یک نیاز برآورده نشده برای برنامه‌ریزی خانواده داشته‌اند. تعداد مطلق زنان متأهلی که از روش‌های جلوگیری از بارداری استفاده کردند یا یک نیاز برآورده نشده برای برنامه‌ریزی خانواده داشته‌اند، از ۹۰۰ میلیون در سال ۲۰۱۰ به ۹۶۲ میلیون در سال ۲۰۱۵ افزایش یافته است.

تنها ۱۵ درصد زوج‌های آمریکایی در سه ماه گذشته مقاربت محافظت نشده داشته‌اند. علیرغم در دسترس بودن و استفاده گسترده از روش‌های مؤثر جلوگیری از بارداری، در حدود نیمی از نوزادان در ایالات متحده حاصل بارداری‌های ناخواسته هستند. باردارهای نوجوانان در ایالات متحده یک چالش جدی به حساب می‌آید که به بیش از ۱ میلیون مورد در سال می‌رسد.

بیش از ۵۰ درصد زوجها از روش‌های جلوگیری

به اثبات نرسیده است. در آندومتريوز متوسط و شدید، جراحی محافظه‌کارانه آمار بارداری را (به ترتیب) به ۵۰ و ۳۹ درصد می‌رساند که این آمار با زیر نظر گرفتن به تنهایی ۲۵ و ۵ درصد است. در برخی بیماران ممکن است IVF درمان انتخابی باشد.

## نازایی عامل مذکر

گزینه‌های درمان برای نازایی عامل مذکر در سال‌های اخیر گسترش یافته‌اند (فصل ۴۱۱). هیپوگوناדיسم ثانویه به درمان با گونادوتروپین‌ها یا GnRH پالسی اغلب پاسخ می‌دهد. روش‌های in vitro فرصت‌های جدیدی را پیش روی بیماران دچار نارسایی اولیه بیضه و اختلالات انتقال اسپرم قرار داده است. انتخاب گزینه‌های درمانی به غلظت و تحرک اسپرم بستگی دارد. زیر نظر گرفتن در مردان دچار نازایی عامل مذکر خفیف (تعداد اسپرم  $10^6/mL \times 20-15$  و تحرک طبیعی) توصیه می‌شود. اولین درمان در نازایی عامل مذکر متوسط ( $10^6/mL \times 15-10$  و تحرک ۲۰ تا ۴۰ درصد)، استفاده از IUI به تنهایی یا به همراه درمان شریک جنسی مؤنث با القاء تخمک‌گذاری است، اما ممکن است به IVF با یا بدون ICIS<sup>۱</sup> نیاز داشته باشد. در مورد مردان دچار نقص شدید (تعداد اسپرم کمتر از  $10^6/mL \times 10$  و تحرک ۱۰ درصد)، IVF همراه با ICSI یا اهداء اسپرم به کار می‌رود. اگر ICSI به دلیل آروسپرمی ناشی از فقدان دوطرفه واز دفران انجام می‌گیرد، تست و مشاوره ژنتیک لازم است، زیرا خطر فیبروز کیستیک وجود دارد.

## ARTs

ابداع ARTs<sup>۲</sup> انقلابی در عرصه درمان نازایی مذکر و مؤنث است. IVF در بیماران دچار بسیاری از علل نازایی اندیکاسیون دارد که به شیوه‌های محافظه‌کارانه‌تر پاسخ نمی‌دهند. IVF یا ICSI درمان انتخابی در زوج‌های دچار عامل مذکر شدید یا بیماری لوله‌ای است، در حالی که IVF با استفاده از اووسیت اهداکننده در بیماران دچار نارسایی زودرس تخمدان و در زنان در سال‌های آخر باروری به کار می‌رود. آمار

1- intracytoplasmic sperm injection

2- assisted reproductive technologies



جدول ۱-۴۱۴ کارآیی انواع مختلف روش‌های جلوگیری از بارداری				روش‌های سد
روش‌های جلوگیری از بارداری	کارآیی نظری (درصد)	کارآیی عملی (درصد)	درصد استفاده پیوسته در ۱ سال	روش‌های جلوگیری که زنان آمریکایی به کار می‌گیرند
کاندوم‌ها	۹۸	۸۸	۶۳	۱۸
دیاфраگم	۹۴	۸۲	۵۸	۲
کاپ سرویکال	۹۴	۸۲	۵۰	کمتر از ۱
اسپریمکش‌ها	۹۷	۷۹	۴۳	۱
عقیم‌سازی				
مذکر	۹۹/۹	۹۹/۹	۱۰۰	۹
مؤنث	۹۹/۸	۹۹/۶	۱۰۰	۲۷
IUD				۱
مسی	۹۹	۹۷	۷۸	
Progestasert	۹۸	۹۷	۸۱	
Minea	۹۹/۹	۹۹/۸		
هورمونی	۹۹/۷	۹۲	۷۲	۳۱
قرص ترکیبی				
قرص حاوی تنها پروژستین				
برجسب جلدی				
حلقه واژینال				
تزریق ماهیانه				
پروژستین‌های طولی‌الاثر				

روش جلوگیری آگاه باشد تا بتواند درباره ایمن‌ترین و مناسب‌ترین روش به افراد مشاوره دهد. سازمان جهانی بهداشتی (WHO) و مرکز پیشگیری از بیماری‌ها (CDC) منابعی را برای برنامه‌ریزی خانواده در اینترنت در اختیار پزشکان و بیماران قرار داده‌اند. در پاراگراف‌های پیش رو درباره استفاده از روش‌های جلوگیری از بارداری در بیماران چاق و پس از جراحی باریاتریک توضیح خواهیم داد.

### روش‌های سد

روش‌های سد (نظیر کاندوم‌ها، دیاфраگم‌ها، و کاپ‌های سرویکال) و اسپرمکش‌ها در دسترس و برگشت‌پذیر هستند و عوارض جانبی کمتری در قیاس با روش‌های هورمونی دارند.

برگشت‌پذیر و بیش از یک سوم زوجها از عقیم‌سازی (مذکر یا مؤنث) به عنوان یک روش دائمی جلوگیری استفاده می‌کنند. ختم بارداری به شرطی که به دست پرسنل پزشکی انجام گیرد، نسبتاً بی‌خطر است، اما به ندرت گزینه انتخابی به حساب می‌آید.

هیچ یک از روش‌های جلوگیری از بارداری ایده‌آل نیست، هرچند تمامی آنها از رساندن بارداری به ترم ایمن‌تر هستند. کارآیی هر روش جلوگیری از بارداری، تنها به کارآیی خود آن روش وابسته نیست. به دلیل وجود تفاوت‌ها بین کارآیی نظری و عملی، هنگام توصیه به استفاده از انواع مختلف روش‌های جلوگیری، باید به آموزش و پایبندی بیمار توجه کرد (جدول ۱-۴۱۴). پزشک باید از مزایا و ایرادات هر

گرداند، ولی آمار موفقیت متناسب با مدت سپری شده از وازکتومی کاهش می‌یابد و عواملی نظیر ظهور آنتی‌بادی‌های ضد اسپرم بر آن اثر می‌گذارند.

### IUDs

IUDs با مکانیسم‌های مختلف از بارداری جلوگیری می‌کنند؛ مهم‌ترین آنها اثر اسپرم‌کش واکنش التهابی استریل است که بر اثر وجود یک جسم خارجی در حفره رحم (IUDs) (مسی) یا آزادسازی پروژستین‌ها (Minera, Progestasert) روی می‌دهد. IUDs ضمن این که کارایی زیادی دارند، اثرات متابولیک سیستمیک ندارند و ادامه انگیزه بیمار پس از قرار دادن ابزار لازم نیست. با این حال، تنها ۱ درصد زنان در ایالات متحده از این روش استفاده می‌کنند که این در قیاس با آمار استفاده ۱۵ تا ۳۰ درصد در اروپا و کانادا است، علیرغم این واقعیت که ابزارهای جدید آمار عفونت لگنی و نازایی را افزایش نمی‌دهند. IUD را نباید در زنان در معرض خطر زیاد STI یا آندوکاردیت باکتریایی به کار گرفت. IUD ممکن است در زنان دچار لیومیوم رحمی مؤثر نباشد، زیرا این ضایعه اندازه یا شکل حفره رحمی را تغییر می‌دهد. استفاده از IUD با افزایش خونریزی قاعدگی همراه است، هرچند این عارضه در IUD آزادکننده پروژستین کمتر روی می‌دهد که در آن، شیوع لکه‌بینی یا آمنوره بیشتر است.

### روش‌های هورمونی

**قرص‌های خوراکی ضد بارداری** قرص‌های خوراکی ضد بارداری به دلیل سهولت مصرف و کارایی، پرکاربردترین نوع جلوگیری هورمونی هستند. آنها با مهار تخمک‌گذاری، تغییر موکوس سرویکس، و تغییر آندومتر عمل می‌کنند. فرمولاسیون‌های جدید حاوی استروژن‌ها و پروژستین‌های صناعی هستند. جزء استروژنی قرص از اتینیل استرادیول یا مسترانول تشکیل شده که در بدن پس از متابولیسم به اتینیل استرادیول تبدیل می‌شود. پروژستین‌های صناعی متعدد به کار رفته‌اند. نوراتیندرن و مشتقات آن در بسیاری از فرمولاسیون‌ها استفاده می‌شوند. دوز پایین نورژستیمات و پروژستین‌های نسل سوم (دزوسترل، ژستودن، دروسپیرنون) اثر آندروژنی

با این حال، کارایی آنها به شدت به پایداری و استفاده صحیح بستگی دارد. یک مزیت مهم روش‌های سد، محافظت در برابر عفونت‌های منتقله از راه جنسی (STIs) است (فصل ۱۶۳). این روش‌ها می‌توانند خطر عفونت HIV، سوزاک، اورتریت غیرگنوکوکی، و تبخال تناسلی را کاهش دهند. کاندوم‌های دارای غشاء طبیعی در قیاس با کاندوم‌های لاتکس کارایی کمتری دارند و نرم‌کننده‌های تهیه شده از مواد نفتی می‌توانند کاندوم‌ها را تجزیه کنند و کارایی آنها را در پیشگیری از عفونت HIV کاهش دهند. روش‌های سد در زنان مشتملند بر دیافراگم، کاپ سرویکال، و اسفنج. کاپ سرویکال و اسفنج در قیاس با دیافراگم کارایی کمتری دارند و موارد نادری از سندرم شوک توکسیک در پی استفاده از دیافراگم و اسفنج گزارش شده‌اند.

### عقیم‌سازی

عقیم‌سازی یک روش جلوگیری است که اغلب آن را مردان بارور و زنان دارای چند فرزند و مسن‌تر از ۳۰ سال انتخاب می‌کنند. در این روش، جراح با قطع لوله‌های فالوپ (در زنان) یا وازدفران (در مردان) از لقاح پیشگیری می‌کند. هرچند قطع لوله رحمی و وازکتومی بالقوه برگشت‌پذیر هستند، این روش‌ها را باید دایمی تلقی کرد و بدون مشاوره کامل به بیمار انجام نداد.

روش‌های مختلفی برای دوختن لوله‌های رحمی ابداع شده‌اند که همه آنها بسیار مؤثر هستند و احتمال بارداری ۱۰ ساله ۱/۸۵ مورد در ۱۰۰ زن است. با این حال، اگر بارداری روی دهد، احتمال بارداری نابه‌جا ۳۰ درصد است. آمار موفقیت آناستوموز مجدد لوله به روش به کار رفته برای دوختن آن بستگی دارد، اما حتی بعد از برگشت موفقیت‌آمیز، خطر بارداری نابه‌جا همچنان زیاد می‌ماند. دوختن لوله علاوه بر جلوگیری از بارداری، خطر سرطان تخمدان را کاهش می‌دهد که علت آن احتمالاً محدود ساختن مهاجرت رو به بالای مواد سرطان‌زای بالقوه است.

واژکتومی یک جراحی سرپایی بسیار مؤثر است که خطر اندکی دارد. ظهور آروسپرمی ممکن است ۲ تا ۶ ماه به طول انجامد و تا زمانی که دو انزال بدون اسپرم عقیمی را ثابت کند، باید از سایر روش‌های جلوگیری استفاده کرد. آناستوموز مجدد ممکن است باروری را در ۳۰ تا ۵۰ درصد مردان باز

کمتری دارند؛ به نظر می‌رسد لونورژسترل بیشترین اثر آندروژنی را در میان پروژستین‌ها دارد و نباید در بیماران دچار هیپرآندروژنیسم تجویز شود. سه فرمولاسیون اصلی قرص‌های خوراکی ضدبارداری عبارتند از (۱) ترکیب دوز ثابت استروژن - پروژستین، (۲) ترکیب فازیک استروژن - پروژستین، و (۳) پروژستین به تنهایی. هر یک از این فرمولاسیون‌ها به صورت روزی یکبار به مدت ۳ هفته تجویز می‌شود و متعاقباً یک هفته بدون دارو است که طی آن معمولاً خونریزی قاعدگی روی می‌دهد. دو قرص خوراکی ضدبارداری گسترده رهش برای مصرف در ایالات متحده مجاز هستند: Seasonale یک فرآورده ۳ ماهه حاوی ۸۴ روز داروی فعال و ۷ روز دارونما است، در حالی که Lybrel یک فرآورده پیوسته است. دوز اتینیل استرادیول ۱۰ تا ۵۰ میکروگرم است، اما اندیکاسیون‌ها برای دوز ۵۰ میکروگرم نادر هستند و در اغلب فرمولاسیون‌ها ۳۰ تا ۳۵ میکروگرم اتینیل استرادیول وجود دارد. دوز پایین‌تر استروژن و پروژستین در قرص‌های نسل دوم و سوم هم عوارض جانبی و هم خطرهای ناشی از مصرف قرص‌های جلوگیری از بارداری را کاهش داده است (جدول ۲-۴۱۴). در دوزهای متعارف امروزی، باید به بیمار هشدار داد که حتی یک شب قرص خود را فراموش نکند، زیرا احتمال تخمک‌گذاری وجود دارد. عوارض جانبی از جمله خونریزی غیرمنتظره، آمنوره، حساسیت به لمس پستان، و افزایش وزن، اغلب به تغییر در فرمولاسیون پاسخ می‌دهند. حتی دوز پایین داروهای خوراکی ضدبارداری با افزایش خطر بیماری قلبی - عروقی (انفارکتوس میوکارد، سکته مغزی، ترومبوآمبولی وریدی [VTE]) همراه بوده است، اما افزایش خطر مطلق بسیار ناچیز است. خطر VTE با پروژستین‌های نسل سوم از نسل دوم بیشتر است و خطر سکته مغزی و VTE با دروسپیرنون (۱) اما نه با سیپروترون بیشتر است، اما افزایش خطر مطلق اندک است و مزایایی نظیر کاهش خطر سرطان تخمدان و آندومتر بر آن می‌چریند.

قرص‌های خوراکی ضدبارداری که تنها حاوی پروژستین هستند، کارایی کمتری دارند (۲) تا ۷ مورد بارداری در هر ۱۰۰ زن - سال). با این حال، این برای زنان در معرض خطر بیماری قلبی - عروقی یا زنانی که استروژن‌های صناعی را تحمل نمی‌کنند، مناسب است.

## داروهای خوراکی ضدبارداری:

## کنتراندیکاسیون‌ها و خطرهای

جدول ۲-۴۱۴

## کنتراندیکاسیون‌ها

## مطلق

سابقه حادانه ترومبوآمبولی یا سکته مغزی

سابقه یک تومور وابسته به استروژن

بیماری فعال کبدی

بارداری

خونریزی رحمی غیرطبیعی بدون علت مشخص

هیپرتری‌گلسریدمی

زنان سیگاری قهار مسن‌تر از ۳۵ سال

## نسبی

فشارخون بالا

زنان تحت درمان با داروهای ضد صرع

زنان در پی جراحی باربارتیک

## خطرهای

## افزایش خطر

بیماری کرونر قلب - افزایش در سیگاری‌های مسن‌تر از ۳۵ سال؛

بدون ارتباط با نوع پروژستین

فشارخون بالا - خطر نسبی ۱/۸ (مصرف‌کنندگان فعلی) و ۱/۲

(مصرف‌کنندگان قبلی)

ترومبوز وریدی - خطر نسبی ۴؛ ممکن است با دروسپیرنون و

برجسب جلدی بیشتر باشد؛ خطر در افراد خاق ده برابر افراد غیر خاق و

غیرمصرف‌کننده قرص خوراکی ضدبارداری است؛ در افراد دارای

جهش‌های ژن فاکتور V یا پروترومبین به شدت افزایش می‌یابد.

سکته مغزی - افزایش اندک؛ ارتباط نامشخص با سردرد میگرنی

ترومبوز ورید مغزی - خطر نسبی ۱۳ تا ۱۵؛ هم‌افرا با جهش ژن

پروترومبین

سرطان سرویکس - خطر نسبی ۲ تا ۴

سرطان پستان - ممکن است خطر در افراد دارای BRCA1 و احتمالاً

BRCA2 افزایش یابد.

## کاهش خطر

سرطان تخمدان - ۵۰ درصد کاهش خطر

سرطان آندومتر - ۴۰ درصد کاهش خطر

۱. IUD مسی تا حداکثر ۵ روز کارایی ۹۹ تا ۱۰۰ درصد دارد و به دلیل اثر اسپرم‌کش از بارداری پیشگیری می‌کند؛ این روش در کلینیک‌های تنظیم خانواده در دسترس است.

۲. آنتی‌پروژستین‌های خوراکی (اولیپرستال استات تا ۰/۳ mg یا میفپرستون تا ۰/۵ mg) با به تأخیر انداختن یا پیشگیری از تخمک‌گذاری از بارداری پیشگیری می‌کنند. این روش که بهتر است در عرض ۷۲ ساعت از مقاربت تجویز شود اما تا ۱۲۰ ساعت مؤثر است، کارایی ۹۸ تا ۹۹ درصد دارد.

۳. لوونورژسترل (تک دوز ۰/۱ mg) تخمک‌گذاری را به تأخیر می‌اندازد یا از آن پیشگیری می‌کند؛ این روش را در عرض ۷۲ ساعت از مقاربت محافظت‌نشده باید انجام داد که کارایی ۶۰ تا ۹۴ درصد دارد.

رژیم‌های ترکیبی استروژن و پروژستین کارایی کمتری دارند و دیگر توصیه نمی‌شوند. تست بارداری پیش از استفاده از روش‌های خوراکی لازم نیست، اما بارداری را پیش از قرار دادن IUD باید رد کرد. عوامل خطر ساز برای شکست رژیم‌های خوراکی عبارتند از نزدیکی زیاد به تخمک‌گذاری و مقاربت محافظت نشده پس از استفاده. به علاوه، افزایش خطر بارداری در زنان چاق یا دچار اضافه وزن پس از مصرف لوونورژسترل و در زنان چاق پس از مصرف یک آنتی‌پروژستین گزارش شده است.

### تأثیر چاقی بر انتخاب روش جلوگیری از بارداری

در حدود یک سوم بزرگسالان در ایالات متحده چاق هستند. اگرچه چاقی باروری را تا حدی کاهش می‌دهد، اکثر زنان چاق می‌توانند باردار شوند. خطر عوارض ناشی از بارداری در زنان چاق بیشتر است. در زنان چاق روش‌های جلوگیری داخل رحمی از روش‌های خوراکی یا جلدی مؤثرتر هستند. دستورالعمل‌های WHO هیچ محدودیتی (کلاس ۱) برای استفاده از روش‌های جلوگیری داخل رحمی، DMPA، و قرص‌های صرفاً حاوی پروژستین برای زنان چاق (BMI برابر با ۳۰ یا بیشتر) در غیاب مشکلات پزشکی همزمان

**روش‌های جایگزین** یک برچسب هفتگی جلوگیری از بارداری (Ortho Evra) در دسترس است و کارایی مشابه قرص‌های خوراکی ضدبارداری دارد. در حدود ۲ درصد برچسب‌ها نمی‌توانند بچسبند و به همین میزان از زنان به واکنش‌های پوستی دچار می‌شوند. کارایی در زنان با وزن بیش از ۹۰ کیلوگرم کمتر است. میزان استروژنی که به بدن می‌رسد، با ۴۰ میکروگرم اتینیل استرادیول در قرص‌های جلوگیری از بارداری قابل مقایسه است که این خطر VTE را افزایش می‌دهد و باید با فواید بالقوه در زنانی که نمی‌توانند سایر روش‌ها را تحمل کنند، مقایسه شود. یک آمپول ماهانه استروژن / پروژستین (Lunelle) با آمار شکست کمتر از ۰/۲ درصد در سال نخست در دسترس است، اما کارایی آن در زنان چاق ممکن است کمتر باشد. کاربرد آن با خونریزی‌های نامنظم همراه است که با گذشت زمان کاهش می‌یابد. باروری پس از قطع، به سرعت باز می‌گردد. یک حلقه واژینال ماهانه (NuvaRing) که در جریان مقاربت در محل می‌ماند، برای جلوگیری از بارداری در دسترس است. این یک روش بسیار مؤثر با آمار شکست یک ساله ۰/۷ درصد است. تخمک‌گذاری در اولین چرخه پس از قطع باز می‌گردد.

**روش‌های درازمدت جلوگیری از بارداری** تجویز پروژستین‌های طول‌الایه عمدتاً موجب مهار تخمک‌گذاری می‌شود و تغییراتی را در آنندومتر و موکوس سرویکس ایجاد می‌کند که لانه‌گزینی و انتقال اسپرم را کاهش می‌دهند. DMPA<sup>۱</sup> تنها شکل تزریقی در دسترس در ایالات متحده، به مدت ۳ ماه مؤثر است، اما باروری پس از قطع ممکن است ۱۲ تا ۱۸ ماه به تعویق افتد. DMPA امروزه برای تزریق زیرجلدی و داخل عضلانی در دسترس است. خونریزی نامنظم، آمنوره، و افزایش وزن شایع‌ترین عوارض جانبی هستند. این روش جلوگیری به ویژه در زنانی مفید است که کنترااندیکاسیونی برای مصرف استروژن (نظیر تشدید میگرن، کم‌خونی سلول داسی، فیبریوزید) دارند.

**جلوگیری از بارداری پس از مقاربت** احتمال بارداری بدون در نظر گرفتن مقطعی از چرخه ماهانه ۸ درصد است، اما این احتمال در مجاورت تخمک‌گذاری به ۳۰ درصد می‌رسد. روش‌های جلوگیری از بارداری پس از مقاربت به ترتیب کارایی به قرار زیر هستند:



محدودیتی برای استفاده از هر یک از روش‌های جلوگیری از بارداری در پی جراحی باریاتریک وجود ندارد، هر چند قرص‌های ترکیبی و قرص‌های صرفاً حاوی پروژستین کارایی کمتری خواهند داشت.

قائل نیست، در حالی که روش‌های مشتمل بر استروژن (قرص، پرچسب، حلقه) کلاس ۲ در نظر گرفته می‌شوند (فواید معمولاً بیش از خطرهای نظری یا اثبات شده هستند)، زیرا خطر بیماری ترومبوآمبولیک را افزایش می‌دهند. هیچ

## بخش چهارم چاقی، دیابت ملیتوس و سندرم متابولیک

## بخش چهارم

چاق و لاغر تا حدی قراردادی است. به این ترتیب، محققین چاقی را براساس رابطه‌اش با عوارض و مرگ‌ومیر تعریف می‌کنند.

## بیولوژی چاقی

۴۱۵e

Jeffrey S. Flier, Eleftheria Maratos-Flier

این فصل صرفاً دیجیتال و در DVD همراه این کتاب در دسترس است.

## ارزیابی و درمان چاقی

۴۱۶

Robert F. Kushner

بیش از ۶۶ درصد بزرگسالان آمریکایی به اضافه وزن یا چاقی دچار هستند و آمار چاقی در اکثر جوامع صنعتی به سرعت رو به افزایش است. چاقی حتی در اطفال و نوجوانان نیز رو به گسترش است. چاقی با افزایش خطر برخی اختلالات نظیر فشارخون بالا، دیابت نوع ۲، دیس‌لیپیدمی، آپنه خواب انسدادی، بیماری کبد چرب غیرالکلی، بیماری دژنراتیو مفاصل، و برخی بدخیمی‌ها همراه است. لذا بسیار مهم است که پزشکان بتوانند بیماران را به لحاظ چاقی و اختلالات همراه آن شناسایی، ارزیابی و درمان کنند.

در جهانی که دسترسی به منابع غذایی همیشگی نیست، توان ذخیره‌سازی انرژی مازاد بر مصرف فوری، برای ادامه بقا ضروری است. سلول‌های چربی که در بافت چربی سرتاسر بدن قرار دارند، به گونه‌ای سازگار شده‌اند که انرژی مازاد را به صورت تری‌گلیسرید ذخیره، و در مواقع لازم انرژی ذخیره را به صورت اسیدهای چرب آزاد برای مصرف در سایر نقاط بدن آزاد کنند. این نظام فیزیولوژیک که مسیرهای درون‌ریز و عصبی در هماهنگ ساختن آن نقش دارند، به انسان اجازه می‌دهد علیرغم عدم دریافت غذا تا چند ماه زنده بماند. با این حال، اگر غذای فراوان در دسترس و شیوه زندگی ساکن باشد، و البته تحت نظارت عوامل ژنتیکی، این نظام ذخایر چربی را افزایش می‌دهد و پیامدهای ناخوشایندی برای سلامت دارد.

## ارزیابی

پزشکان باید تمامی بزرگسالان را به لحاظ چاقی غربال کنند و برای کاهش وزن پیوسته به آنها مشاوره دهند. پنج گام اصلی در ارزیابی چاقی عبارتند از (۱) یک شرح حال با تمرکز بر چاقی، (۲) معاینه فیزیکی برای تعیین شدت و نوع چاقی، (۳) ارزیابی اختلالات همراه، (۴) تعیین سطح تناسب اندام، و (۵) ارزیابی آمادگی بیمار برای پذیرش تغییرات در شیوه زندگی.

## تعریف و اندازه‌گیری

منظور از چاقی، مازاد توده بافت چربی است. اگرچه این تعریف اغلب معادل افزایش وزن بدن در نظر گرفته می‌شود، الزاماً به این معنا نیست. افراد لاغر اما دارای عضلات بسیار ورزیده ممکن است براساس محاسبات اضافه وزن داشته باشند، بدون آن که چربی اضافی داشته باشند. وزن‌های بدن افراد در میان جمعیت توزیع یکنواختی دارند و لذا تمایز بین

## شرح حال با تمرکز بر چاقی

در شرح حال باید به هفت پرسش زیر پاسخ داد:

- چه عواملی در چاقی بیمار سهیم هستند؟
- چاقی چه اثری بر سلامت بیمار داشته است؟
- سطح خطر ناشی از چاقی چیست؟
- بیمار با چه مشکلی برای درمان چاقی مواجه است؟
- اهداف و توقعات بیمار چیست؟
- آیا بیمار از انگیزه کافی برای شرکت در برنامه کاهش وزن برخوردار است؟
- بیمار به چه نوع کمک‌هایی نیاز دارد؟

اگرچه اکثر موارد چاقی را به عوامل رفتاری مؤثر بر الگوی رژیم غذایی و فعالیت فیزیکی می‌توان نسبت داد، شرح حال ممکن است علل ثانویه‌ای را مطرح کند که به ارزیابی بیشتر نیاز دارند. اختلالاتی را که باید مدنظر داشت، عبارتند از سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، هیپوتیروئیدی، سندرم کوشینگ، و بیماری هیپوتالاموس. به علاوه، به اضافه وزن ناشی از دارو باید توجه کرد. علل شایع عبارتند از داروهای ضد دیابت (انسولین، سولفونیل اوره‌ها، تیزاولیدین دیونها)، هورمون‌های استروئیدی؛ داروهای سایکوتروپ؛ تثبیت‌کننده‌های خلق (لیتیوم)؛ داروهای ضد افسردگی (سه‌حلقه‌ای، مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز، پاروکستین، میرتازاپین)؛ و داروهای ضد صرع (والپروات، گاباپنتین، کاربامازپین). سایر داروها (نظیر داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی و مهارکننده‌های کانال کلسیم) ممکن است ادم محیطی را ایجاد کنند، اما چربی بدن را افزایش نمی‌دهند.

الگوی فعلی رژیم غذایی و فعالیت فیزیکی بیمار ممکن است عواملی را نشان دهد که در ایجاد چاقی دخیل هستند و رفتاری را آشکار سازد که می‌تواند هدف درمان باشند. بهترین راه برای به دست آوردن این نوع اطلاعات، استفاده از پرسشنامه و مصاحبه است.

## BMI و دور کمر

سه معیار آنتروپومتریک در ارزیابی شدت چاقی اهمیت دارند: وزن، قد، و دور کمر. BMI که از محاسبه

$$\frac{\text{کیلوگرم (وزن)}}{\text{متر}^2 \text{ (مجدور قد)}} \times ۷۰۳ \text{ یا } \frac{\text{پوند (وزن)}}{\text{اینچ}^2 \text{ (مجدور قد)}}$$

به دست می‌آید، برای طبقه‌بندی وضعیت وزن و خطر بیماری به کار می‌رود (جدول ۱-۴۱۶ و ۲-۴۱۶). BMI برآوردی از چربی بدن را در اختیار می‌گذارد و با خطر بیماری متناسب است. محققین آستانه BMI پایین‌ترین را برای اضافه وزن و چاقی در کشورهای آسیایی پیشنهاد داده‌اند، زیرا به نظر می‌رسد افراد ساکن در این کشورها در وزن‌های پایین‌تر در معرض خطر اختلالات گلوکز و لیپید هستند.

چربی اضافی شکم که با اندازه‌گیری دور کمر یا نسبت دور کمر به دور باسن قابل ارزیابی است، به صورت مستقل با خطر دیابت و بیماری قلبی - عروقی در ارتباط می‌باشد. اندازه‌گیری دور کمر جایگزینی برای بافت چربی احشایی است و باید در صفحه افقی در بالای ستیغ خاصه انجام گیرد (جدول ۳-۴۱۶).

## تناسب اندام

چند مطالعه آینده‌نگر نشان داده‌اند که تناسب اندام (براساس پرسشنامه یا حداکثر تست ورزش)، یک معیار مهم برای پیش‌بینی احتمال مرگومیر ناشی از تمام علل و مستقل از BMI و ترکیب بدن است. این یافته‌ها بر اهمیت توجه به فعالیت فیزیکی و ورزش در شرح حال بیمار و نقش فعالیت فیزیکی به عنوان یک رویکرد درمانی تأکید دارند.

## اختلالات همزمان مرتبط با چربی

اختلالات همراه را براساس علائم بالینی، عوامل خطر ساز، و میزان وزن به آنها ارزیابی می‌کند. در تمامی بیماران، الگوی لیپیدها در حالت ناشتا (کلسترول تام، LDL، و HDL و تری‌گلیسرید) و سطح گلوکز خون ناشتا و فشار خون را باید تعیین کرد. علائم بالینی و بیماری‌هایی که به طور مستقیم یا غیرمستقیم با چاقی در ارتباط هستند، در جدول ۴-۴۱۶ آمده‌اند. اگرچه تفاوت‌هایی در میان افراد جامعه وجود دارند، تعداد و شدت بیماری‌های همزمان معمولاً با بالا رفتن سطح چاقی افزایش می‌یابند. بیمارانی که در معرض خطر مطلق بسیار زیاد قرار دارند، عبارتند از: بیماری کرونر قلب؛ وجود سایر بیماری‌های آترواسکلروتیک (نظیر بیماری شرایین

جدول ۱-۴۱۶ BMI																			
BMI	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35		
Height (Inches)	Body Weight (Pounds)																		
58	91	96	100	105	110	115	119	124	129	134	138	143	148	153	158	162	167		
59	94	99	104	109	114	119	124	128	133	138	143	148	153	158	163	168	173		
60	97	102	107	112	118	123	128	133	138	143	148	153	158	163	168	174	179		
61	100	106	111	116	122	127	132	137	143	148	153	158	164	169	174	180	185		
62	104	109	115	120	126	131	136	142	147	153	158	164	169	175	180	186	191		
63	107	113	118	124	130	135	141	146	152	158	163	169	175	180	186	191	197		
64	110	116	122	128	134	140	145	151	157	163	169	174	180	186	192	197	204		
65	114	120	126	132	138	144	150	156	162	168	174	180	186	192	198	204	210		
66	118	124	130	136	142	148	155	161	167	173	179	186	192	198	204	210	216		
67	121	127	134	140	146	153	159	166	172	178	185	191	198	204	211	217	223		
68	125	131	138	144	151	158	164	171	177	184	190	197	203	210	216	223	230		
69	128	135	142	149	155	162	169	176	182	189	196	203	209	216	222	229	236		
70	132	139	146	153	160	167	174	181	188	195	202	209	216	222	229	236	243		
71	136	143	150	157	165	172	179	186	193	200	208	215	222	229	236	243	250		
72	140	147	154	162	169	177	184	191	199	206	213	221	228	235	242	250	258		
73	144	151	159	166	174	182	189	197	204	212	219	227	235	242	250	257	265		
74	148	155	163	171	179	186	194	202	210	218	225	233	241	249	256	264	272		
75	152	160	168	176	184	192	200	208	216	224	232	240	248	256	264	272	279		
76	156	164	172	180	189	197	205	213	221	230	238	246	254	263	271	279	287		
BMI	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54
58	172	177	181	186	191	196	201	205	210	215	220	224	229	234	239	244	248	253	258
59	178	183	188	193	198	203	208	212	217	222	227	232	237	242	247	252	257	262	267
60	184	189	194	199	204	209	215	220	225	230	235	240	245	250	255	261	266	271	276
61	190	195	201	206	211	217	222	227	232	238	243	248	254	259	264	269	275	280	285
62	196	202	207	213	218	224	229	235	240	246	251	256	262	267	273	278	284	289	295
63	203	208	214	220	225	231	237	242	248	254	259	265	270	278	282	287	293	299	304
64	209	215	221	227	232	238	244	250	256	262	267	273	279	285	291	296	302	308	314
65	216	222	228	234	240	246	252	258	264	270	276	282	288	294	300	306	312	318	324
66	223	229	235	241	247	253	260	266	272	278	284	291	297	303	309	315	322	328	334
67	230	236	242	249	255	261	268	274	280	287	293	299	306	312	319	325	331	338	344
68	236	243	249	256	262	269	276	282	289	295	302	308	315	322	328	335	341	348	354
69	243	250	257	263	270	277	284	291	297	304	311	318	324	331	338	345	351	358	365
70	250	257	264	271	278	285	292	299	306	313	320	327	334	341	348	355	362	369	376
71	257	265	272	279	286	293	301	308	315	322	329	338	343	351	358	365	372	379	386
72	265	272	279	287	294	302	309	316	324	331	338	346	353	361	368	375	383	390	397
73	272	280	288	295	302	310	318	325	333	340	348	355	363	371	378	386	393	401	408
74	280	287	295	303	311	319	327	334	342	350	358	365	373	381	389	396	404	412	420
75	287	295	303	311	319	327	335	343	351	359	367	375	383	391	399	407	415	423	431
76	295	304	312	320	328	336	344	353	361	369	377	385	394	402	410	418	426	435	443

جدول ۲-۴۱۶ طبقه بندی وضعیت وزن و خطر بیماری			
طبقه بندی	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	رده چاقی	خطر بیماری
زیر وزن	کمتر از ۱۸/۵	-	-
وزن طبیعی	۱۸/۵-۲۴/۹	-	-
اضافه وزن	۲۵-۲۹/۹	-	افزایش یافته
چاقی	۳۰-۳۴/۹	I	زیاد
چاقی	۳۵-۳۹/۹	II	خیلی زیاد
چاقی شدید	۴۰ یا بیشتر	III	خیلی خیلی زیاد

جدول ۳-۴۱۶ ارقام مربوط به دور کمر برای نژادهای ساکن در مناطق مختلف جهان

نژاد	دور کمر
اروپا	
مردان	بیش از ۹۴cm
زنان	بیش از ۸۰cm
جنوب آسیا و چین	
مردان	بیش از ۹۰cm
زنان	بیش از ۸۰cm
ژاپن	
مردان	بیش از ۸۵cm
زنان	بیش از ۹۰cm
آمریکای جنوبی و مرکزی	نا زمان حصول به داده‌های اختصاصی، از توصیه‌های جنوب آسیا استفاده کنید.
آفریقای زیر صحرا	نا زمان حصول به داده‌های اختصاصی، از توصیه‌های اروپا استفاده کنید.
مدیترانه شرقی و خاورمیانه	نا زمان حصول به داده‌های اختصاصی، از توصیه‌های اروپا استفاده کنید.
مدیترانه شرقی و خاورمیانه (عرب)	

## درمان چاقی

## هدف درمان

اهداف اولیه درمان، بهبود اختلالات مرتبط با چاقی و کاهش خطر بروز اختلالات همزمان در آینده است. اطلاعات به دست آمده از شرح حال، معاینه فیزیکی، و تست‌های تشخیصی، برای تعیین خطر و طراحی درمان به کار می‌روند (شکل ۱-۴۱۶). شرایط خطر، توقعات، و منابع در دسترس بیمار تعیین می‌کنند که پزشک چاقی را با چه شدتی درمان نماید. نباید تصور کرد که همه بیمارانی که صرفاً براساس BMI چاق به نظر می‌رسند، به درمان نیاز دارند که به عنوان نمونه به مفهوم پارادوکس چاقی یا افراد چاق دارای متابولیسم طبیعی می‌توان اشاره کرد. با این حال، افراد دچار بیماری‌های همزمان مرتبط با چاقی یا افرادی که از کاهش وزن سود می‌برند، باید درمان شوند.

محیطی، آنورسم آئورت شکمی، و بیماری علامتدار شریان کاروتید؛ دیابت نوع ۲؛ و آپنه خواب.

**ارزیابی آمادگی بیمار برای تغییر** اگر پزشک بخواهد تغییرات شیوه زندگی را زمانی آغاز کند که بیمار آماده نیست، معمولاً این اقدام عقیم می‌ماند و تلاش‌های آتی را برای کاهش وزن ناکام می‌گذارد. ارزیابی‌ها مشتملند بر انگیزه و حمایت بیمار، حوادث استرس‌زای زندگی، وضعیت روانی، محدودیت‌های زمانی، و تناسب اهداف و توقعات. آمادگی را با سبک و سنگین کردن دو عامل متضاد می‌توان تعیین کرد: (۱) انگیزه (یا تمایل بیمار به تغییر)؛ و (۲) مقاومت (یا مقاومت بیمار در برابر تغییر).

یک شیوه مفید برای ارزیابی آمادگی بیمار، استفاده از یک مقیاس عددی است که در آن بیمار به تمایل خود برای کاهش وزن در زمان حاضر، از صفر تا ۱۰ نمره می‌دهد.



درمان چاقی در تمام موارد با تغییر شیوه زندگی شروع می‌شود و بسته به گروه خطر BMI ممکن است به دارودرمانی یا جراحی نیاز داشته باشد (جدول ۵-۴۱۶). تعیین هدف اولیه ۸ تا ۱۰ درصد کاهش وزن در عرض ۶ ماه، یک هدف واقع‌گرایانه به حساب می‌آید.

### تغییر شیوه زندگی

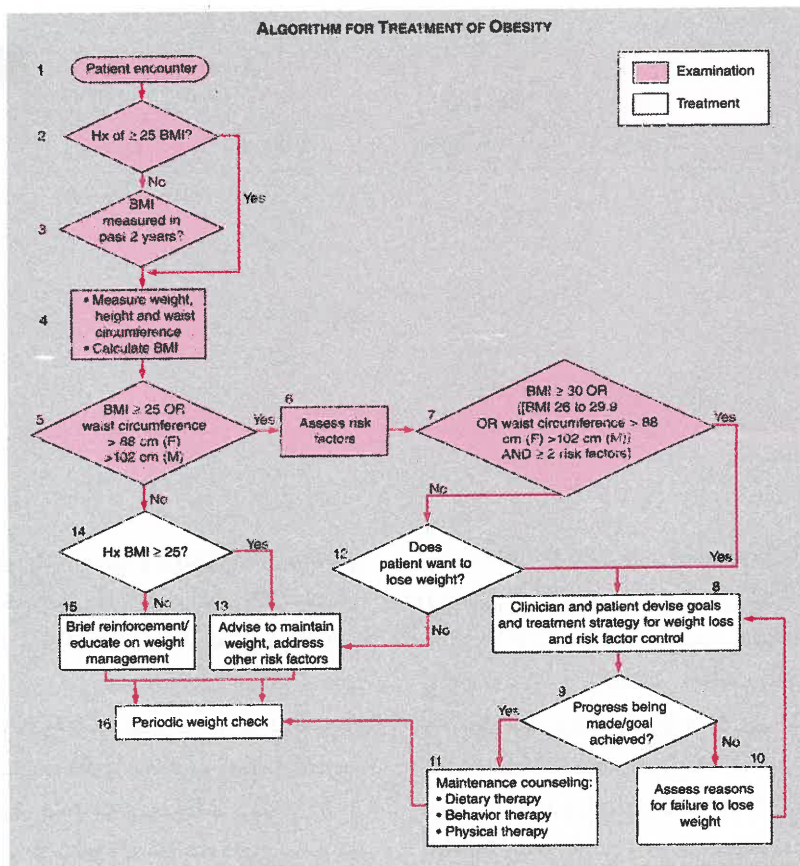
در درمان چاقی باید به سه جزء اصلی شیوه زندگی توجه کرد: عادات غذایی، فعالیت فیزیکی، و تغییر رفتار. با توجه به این که چاقی اساساً یک بیماری ناشی از عدم تعادل انرژی است، همه بیماران باید بیاموزند که چگونه و چه وقت انرژی را دریافت می‌کنند (رژیم غذایی)، چگونه و چه وقت انرژی را مصرف می‌کنند (فعالیت فیزیکی)، و چگونه این اطلاعات را باید در زندگی روزمره پیاده کنند (رفتار درمانی). تغییر شیوه زندگی می‌تواند به کاهش وزن متوسط (نوعاً ۳ تا ۵ کیلوگرم) بینجامد.

**تغییر رژیم غذایی** تمرکز اصلی در تغییر رژیم غذایی، کاهش کالری دریافتی است. براساس توصیه محققین، هر بیمار باید کالری دریافتی را به میزان ۵۰۰-۱۰۰۰ kcal/d کاهش دهد. این کاهش با هدف از دست دادن وزن به میزان ۱ تا ۲ پوند در هفته همخوانی دارد. کاهش کالری را با جایگزین کردن یا تغییر دادن رژیم غذایی می‌توان انجام داد، از جمله انتخاب وعده‌های غذایی کوچک‌تر، استفاده از غلات کامل، خوردن میوه‌ها و سبزی‌های بیشتر، استفاده از برش‌های کوچک‌تر گوشت و فرآورده‌های لبنی کم چرب، استفاده کمتر از غذاهای سرخ شده و دیگر غذاهای چرب، و نوشیدن آب به جای نوشیدنی‌های شیرین. مهم است که مشاوره غذایی بیمارمحور و اهداف عملی، واقع‌گرایانه، و قابل دسترس باشد.

ترکیب درشت مغذی‌های رژیم دریافتی با ترجیح بیمار و شرایط پزشکی متفاوت خواهد بود. پزشکان با استفاده از دستورالعمل‌های وزارت کشاورزی آمریکا در سال ۲۰۱۰ - که بر ارتقاء سلامت و کاهش خطر استوار بودند - می‌توانند افراد دچار اضافه وزن یا چاقی را درمان کنند. توصیه‌ها مشتملند بر استفاده از رژیم غذایی غنی از

### جدول ۴-۴۱۶ تأثیر چاقی بر دستگاه‌های مختلف بدن

قلبی - عروقی	تأثیر چاقی بر دستگاه‌های مختلف بدن
فشارخون بالا	کاربونکل
نارسایی احتقانی قلب	آکانتوز نیگریکانس
قلب ریوی	آکروکوندروز
وریدهای وارسی	هیدرآدنیت چرکی
آمبولی ریوی	تنفسی
بیماری شرایین کرونر	تنگی نفس
درون ریز	آبنة خوب انسدادی
سندرم متابولیک	سندرم کاهش تهویه
دیابت نوع ۲	سندرم Pickwickian
دیس لیپیدی	آسم
سندرم تخمدان پلی کیستیک	گوارشی
عضلانی - اسکلتی	بیماری رفاکس معده
هیپراوریسمی و نقرس	به روده
بی تحرکی	بیماری کبد چرب
استئوآرتریت (زانو و هیپ)	غیرالکلی
کمردرد	کوله‌لیتاز
سندرم تونل کارپال	فتق‌ها
روانی	سرطان کولون
افسردگی	ادراری - تناسلی
اعتماد به نفس پایین	بی‌اختیاری استرسی
تصور ذهنی نامناسب از بدن	گلوپرولوباتی مرتبط با چاقی
انگ اجتماعی	هیپوگونادیسیم (مذکر)
جلدی	سرطان پستان و رحم
استریاها	عوارض بارداری
افزایش رنگدانه‌ها در اندام تحتانی	عصبی
لنفادم	سکته مغزی
سلولیت	افزایش فشارخون
	ایسیدوپاتیک داخل جمجمه
	meralgia
	paresthetica
	دمانس



**شکل ۱-۴۱۶ الگوریتم درمان چاقی.** این الگوریتم فقط برای ارزیابی اضافه وزن و چاقی و تصمیمات بعدی مبتنی بر ارزیابی است و برای ارزیابی اولیه سایر اختلالات کاربرد ندارد.

۲۵ گرم (زنان) و در افراد جوان‌تر از ۵۰ سال باید ۳۰ گرم (مردان) و ۲۱ گرم (زنان) باشد.

از آنجایی که تغییر حجم هر وعده غذایی دشوارترین راهبرد برای درمان بیماران است، استفاده از فرآورده‌های از پیش آماده (نظیر جایگزین‌های غذایی) یک پیشنهاد ساده و مرسوم می‌باشد. نمونه‌ها عبارتند از غذاهای اصلی منجمد و سبزی‌های کنسرو شده. استفاده از جایگزین‌های غذایی در رژیم غذایی می‌تواند وزن بیمار را ۷ تا ۸ درصد کاهش دهد.

مطالعات بالینی مختلف که رژیم‌های غذایی حاوی درشت‌مغذی‌های متفاوت (نظیر کم کربوهیدرات، کم چربی، مدیترانه‌ای) را مقایسه کرده‌اند، نشان داده‌اند که کاهش وزن عمدتاً به کاهش دریافت کالری تام و پایبندی بیمار به رژیم نسخه شده بستگی دارد، نه درصد

غلات کامل، میوه‌ها، سبزی‌ها، و فیبر غذایی؛ خوردن ماهی غنی از اسیدهای چرب امگا ۳ دو بار در هفته (۸ اونس)؛ کاهش دریافت سدیم به کمتر از ۲۳۰۰ mg/d؛ نوشیدن ۳ لیوان شیر در روز (یا معادل آن فرآورده‌های لبنی کم چرب)؛ محدود ساختن دریافت کلسترول به کمتر از ۳۰۰ mg/d؛ و حفظ چربی تام دریافتی به میزان ۲۰ تا ۳۵ درصد کالری روزانه و دریافت چربی اشباع به کمتر از ۱۰ درصد کالری روزانه. توضیحات بیشتر در مورد این دستورالعمل‌ها در آدرس اینترنتی [www.choosemyplate.gov](http://www.choosemyplate.gov) آمده است. براساس توصیه محققین، ۴۵ تا ۶۵ درصد کالری باید از کربوهیدرات‌ها، ۲۰ تا ۳۵ درصد از چربی‌ها، و ۱۰ تا ۳۵ درصد از پروتئین‌ها به دست آید. همچنین میزان دریافت فیبر روزانه در افراد مسن‌تر از ۵۰ سال باید ۳۸ گرم (مردان) و

گروه BMI					
درمان	۲۵-۲۶/۹	۲۷-۲۹/۹	۳۰-۳۴/۹	۳۵-۳۹/۹	۴۰ یا بیشتر
رژیم غذایی، ورزش، رفتار درمانی	همراه با سایر بیماری‌ها	همراه با سایر بیماری‌ها	+	+	+
دارودرمانی	-	همراه با سایر بیماری‌ها	+	+	+
جراحی	-	-	-	همراه با سایر بیماری‌ها	+

اختصاصی کربوهیدرات، چربی، و پروتئین در رژیم غذایی. ترکیب درشت‌مغذی‌ها را در نهایت، ترجیحات چشایی، شیوه پخت‌وپز، و فرهنگ غذایی بیمار تعیین می‌کنند. با این حال، مشکلات پزشکی زمینه‌ای بیمار نیز در هدایت ترکیب غذایی توصیه شده اهمیت دارند. توصیه‌های غذایی در هر بیمار، به الگوی متابولیک و عوامل خطر ساز بستگی دارند. برای توجه به ترجیحات بیمار و درمان بیماری‌های همزمان، مشاوره با یک متخصص تغذیه لازم است.

رویکرد غذایی دیگر مبتنی بر مفهوم چگالی انرژی است که به تعداد کالری (یعنی میزان انرژی) یک غذا در واحد وزن توجه می‌کند. افراد اغلب صرف‌نظر از محتوای کالری یا درشت‌مغذی، حجم غذای ثابتی می‌خورند. افزودن آب یا فیبر به یک غذا، چگالی انرژی آن را کاهش می‌دهد، بدون آن که بر میزان کالری اثر گذارد. نمونه‌هایی از غذاهای دارای چگالی انرژی کم عبارتند از سوپ‌ها، میوه‌ها، سبزی‌ها، بلغور، و گوشت لخم. غذاهای خشک و پرچرب نظیر چوب شور، پنیر، زرده تخم‌مرغ، چیپس و گوشت قرمز، چگالی انرژی زیاد دارند. مطالعات نشان داده که رژیم‌های حاوی غذاهایی با چگالی انرژی کم می‌توانند گرسنگی را مهار کنند و به کاهش دریافت انرژی و از دست دادن وزن بینجامند.

در پاره‌ای از موارد رژیم‌های بسیار کم کالری (VLCD) به عنوان نوعی رژیم درمانی سنگین به کار می‌رود. هدف اصلی VLCD کاهش وزن سریع و قابل

توجه (۱۳ تا ۲۳ کیلوگرم) در یک دوره ۳ تا ۶ ماهه است. رژیم‌هایی که برای این هدف طراحی شده‌اند، نوعاً ۸۰۰ کالری (یا کمتر) و ۵۰ تا ۸۰ گرم پروتئین در اختیار بیمار می‌گذارند و ۱۰۰ درصد نیاز روزانه ویتامین‌ها و املاح را تأمین می‌کنند. براساس «برنامه ملی پیشگیری و درمان چاقی»، اندیکاسیون‌های شروع VLCD عبارتند از چاقی متوسط تا شدید در افرادی با انگیزه بالا که به رویکردهای محافظه کارانه‌تر کاهش وزن پاسخ نداده‌اند و یک اختلال پزشکی دارند که پیش‌بینی می‌شود به کاهش وزن سریع، فوری پاسخ دهد. این اختلالات عبارتند از دیابت نوع ۲ کنترل نشده، هیپرتری‌گلیسریدمی، آپنه خواب انسدادی، و ادم محیطی علامتدار. خطر تشکیل سنگ‌های صفراوی در پی کاهش وزن با سرعت بیش از ۱/۵ کیلوگرم در هفته به صورت نمایی افزایش می‌یابد. پیشگیری از تشکیل سنگ‌های صفراوی با اسید اورسودئوکسی کولیک (۶۰۰ mg/d) در کاهش این خطر مؤثر است.

### درمان با فعالیت فیزیکی

اگرچه ورزش به تنهایی تا حدی در کاهش وزن مؤثر است، ترکیبی از تغییر رژیم غذایی و ورزش، مؤثرترین رویکرد رفتاری برای درمان چاقی به حساب می‌آید. به نظر می‌رسد مهمترین نقش ورزش، حفظ کاهش وزن است. براساس توصیه محققین، بزرگسالان باید هر هفته ۱۵۰ دقیقه ورزش متوسط یا ۷۵ دقیقه ورزش سنگین انجام دهند؛ ورزش باید از نوع هوازی در جلسات دست‌کم ۱۰ دقیقه‌ای ترجیحاً در

دارای BMI معادل ۳۰ (یا بیشتر) و نیز در بیماران دارای BMI معادل ۲۷ (یا بیشتر) به شرط ابتلا به بیماری‌های ناشی از چاقی یا شکست توصیه‌های تغذیه‌ای و ورزش باید در نظر گرفت. در تمام مواردی که یک داروی ضد چاقی به کار می‌رود، شرکت فعال در یک برنامه تغییر شیوه زندگی لازم است تا به میزان کاهش وزن کمک کند.

داروهای ضد چاقی در دو گروه اصلی جای می‌گیرند: (۱) مهارکننده‌های اشتها (اشتهابرها) و (۲) مسددهای چربی گوارشی. اشتها‌برها عمدتاً سه نوع گیرنده مونوآمین را در هیپوتالاموس هدف می‌گیرند: گیرنده‌های نورآدرنرژیک، دوپامینرژیک، و سروتونرژیک. FDA دو داروی اشتها‌بر را در سال ۲۰۱۲ تأیید کرد: لورکاسرین و فنترمین / توپیرامات (PHEN/TPM). مسددهای چربی گوارشی جذب درشت‌مغذی‌هایی نظیر چربی را از دستگاه گوارش کاهش می‌دهند.

### داروهای اشتها‌بر با اثر مرکزی

اشتهابرها بر سیری (عدم گرسنگی پس از خوردن) و گرسنگی (احساسی که فرد را به خوردن وامی‌دارد) اثر می‌گذارند. این داروها با افزایش سیری و کاهش گرسنگی، به بیماران کمک می‌کنند بدون احساس محرومیت از غذا، کالری دریافتی را کاهش دهند. محل اثر اشتها‌برها نواحی قدامی - داخلی و خارجی هیپوتالاموس در دستگاه عصبی مرکزی است. این داروها با تقویت سه ناقل عصبی نوراپی‌نفرین، سروتونین (5-HT)، و (به میزان کمتری) دوپامین، بر تنظیم اشتها اثر می‌گذارند. داروهای کلاسیک مقلد سمپاتیک (بنزفتامین، فندیمترازین، دی‌اتیل‌پروپیون، مازیندول، و فنترمین)، آزادسازی نوراپی‌نفرین را تحریک یا برداشت آن را مهار می‌کنند. فنترمین بیش از سایر اشتها‌برها تجویز شده است؛ اطلاعات محدودی درباره کارایی آن در درازمدت در دسترس است. براساس ۶ مطالعه بالینی در سال ۲۰۰۲، بیماران با مصرف فنترمین در یک دوره ۲ تا ۲۴ هفته‌ای، ۰/۶ تا ۶ کیلوگرم وزن از دست دادند. شایع‌ترین عوارض جانبی اشتها‌برهای مشتق از آمفتامین عبارتند از بی‌قراری، بی‌خوابی، خشکی دهان، بی‌بوست، و افزایش فشارخون و ضربان قلب.

یک داروی ترکیبی حاوی یک

سرتاسر هفته باشد. پزشک می‌تواند راه‌های ساده‌ای را برای افزودن فعالیت فیزیکی به فعالیت‌های روزمره زندگی پیشنهاد دهد، از جمله پیاده‌روی، استفاده از پله‌ها، فعالیت‌های خانه‌داری، و شرکت در ورزش‌ها. به عنوان یک راهبرد مفید می‌توان از بیمار خواست گام‌سنج یا سرعت‌سنج بپوشد تا تعداد کل گام‌ها یا کالری مصرفی را حین انجام فعالیت‌های روزمره بفهمد. تعداد گام‌ها با سطح فعالیت رابطه تنگاتنگی دارد. مطالعات نشان داده که تغییر شیوه زندگی با انجام فعالیت‌های فوق، به همان اندازه شرکت در فعالیت‌های ورزشی سازمان‌یافته، در ارتقاء سلامت قلبی - تنفسی و کاهش وزن مؤثر است. در اغلب موارد، سطح بالایی از فعالیت فیزیکی (بیش از ۳۰۰ دقیقه فعالیت متوسط در هفته) برای کاهش وزن و تداوم آن لازم است. این توصیه‌های ورزشی برای اغلب بیماران دشوار به نظر می‌رسد و باید به تدریج اعمال شود. مشاوره با یک فیزیولوژیست ورزشی یا مربی حرفه‌ای ممکن است مفید باشد.

### رفتار درمانی

رفتار درمانی برای کمک به تغییر و تقویت رفتارهای جدید در حوزه رژیم غذایی و فعالیت فیزیکی به کار می‌رود. راهبردها مشتملند بر روش‌های خودپایشی (نظیر یادداشت‌برداری، وزن کردن، و اندازه‌گیری میزان غذا و فعالیت)؛ مدیریت استرس؛ مهار محرک‌ها (نظیر استفاده از بشقاب کوچک‌تر، نخوردن حین تماشای تلویزیون یا در اتومبیل)؛ حمایت اجتماعی؛ حل مسأله؛ و بازسازی شناختی برای کمک به بیماران در راستای ایجاد باورهای مثبت‌تر و واقعی‌تر از خود. پزشک هنگام توصیه به هر تغییر رفتاری، از بیمار باید بخواهد که دریابد چه چیز، چه وقت، کجا و چگونه آن تغییر را عملیاتی خواهد کرد. بیمار باید تغییر رفتاری مورد نظر را در یک دفترچه یادداشت کند تا پیشرفت حاصله را در مراجعات بعدی به پزشک ارزیابی نماید. از آن جایی که اجرای چنین شیوه‌هایی زمان‌بر است، نظارت بر آنها را دستیار پزشک (یک پرستار یا متخصص تغذیه) انجام می‌دهد.

### دارودرمانی

دارودرمانی کمکی را در بیماران



کنترل شده با دارونما را برای ارزیابی کارایی و عوارض لورکاسرین انجام دادند. شرکت‌کنندگان در مطالعه BLOOM خواه لورکاسرین (۱۰ mg) دو بار در روز) یا دارونما و در مطالعه BLOSSOM خواه لورکاسرین (۱۰ mg) دو بار در روز یا یکبار در روز) یا دارونما دریافت کردند. تمامی شرکت‌کنندگان مشاوره غذایی و ورزش دریافت کردند. تعداد شرکت‌کنندگان، اعتبار، ویژگی‌ها، و میزان کاهش وزن در **جدول ۶-۴۱۶** آمده است. افراد دچار اضافه وزن یا چاقی دست‌کم یک اختلال همزمان (فشار خون بالا، دیس‌لیپیدمی، بیماری قلبی - عروقی، اختلال در تحمل گلوکز، یا آپنه خواب) داشتند. در مطالعات BLOOM و BLOSSOM میزان کاهش وزن پس از یک سال در پی کسر اثر دارونما، به ترتیب، ۳/۶ درصد و ۳ درصد بود. اکوکاردیوگرافی در ویزیت غربالگری و در مقاطعی معین در طول مطالعه انجام گرفت. پس از ۱ و ۲ سال، هیچ تفاوتی در میزان بروز والوولوپاتی در گروه دریافت‌کننده دارو و دریافت‌کننده دارونما مشاهده نشد. شایع‌ترین عوارض جانبی عبارتند از سردرد، سرگیجه، و تهوع.

پس از مطالعات فوق، FDA یک پیشنهاد مهم برای استفاده از PHEN/TPM و لورکاسرین ارائه داد: آزمودن اثر دارو پس از یک دوره معین. پاسخ به هر دو دارو را باید پس از ۳ ماه درمان ارزیابی کرد. در مورد لورکاسرین، اگر بیمار پس از ۳ ماه دست‌کم ۵ درصد وزن خود را از دست ندهد، باید دارو را قطع کرد. در مورد PHEN/TPM، اگر بیمار پس از ۳ ماه دست‌کم ۳ درصد وزن خود را از دست ندهد، پزشک می‌تواند دوز دارو را افزایش دهد و پس از ۶ ماه پیشرفت درمان را بررسی کند یا درمان را به طور کامل قطع نماید.

### داروهای دارای اثر محیطی

اورلیستات یک مشتق صنعتی هیدروژنه لیپوستاتین (یک مهارکننده‌های لیپاز طبیعی) است که آن را قارچ *S.toxytricini* می‌سازد. این دارو یک مهارکننده قوی با برگشت‌پذیری آهسته برای لیپازها و فسفولیپاز A<sub>2</sub> گوارشی است که جهت هیدرولیز چربی غذایی به اسیدهای چرب و مونوآسیل‌گلیسرول‌ها لازم هستند. اورلیستات در فضای

آزادکننده کاتکول‌آمین (فنترمن) و یک داروی ضد صرع (توپیرامات) است. FDA توپیرامات را به عنوان یک داروی ضد صرع برای درمان صرع و برای پیشگیری از سردردهای میگرنی مجاز می‌داند. کاهش وزن یک عارضه جانبی ناخواسته توپیرامات در جریان مطالعات بالینی برای صرع بوده است. مکانیسم مسؤول کاهش وزن روشن نیست، ولی به نظر می‌رسد ناشی از تأثیر دارو بر گیرنده‌های اسید گاما - آمینوبوتیریک، مهار آنهیدراز کربنیک، و آنتاگونیسم گلوتمات است. دو مطالعه بالینی (CONQUER, EQUIP) بر روی PHEN/TPM به مدت یک سال و به صورت دو سویه کور انجام شدند. در مطالعه سوم (SEQUEL) ۷۸ درصد شرکت‌کنندگان CONQUER به دریافت دارو به مدت یک سال دیگر ادامه دادند. تمامی شرکت‌کنندگان مشاوره غذایی و ورزش دریافت کردند. تعداد شرکت‌کنندگان، اعتبار، ویژگی‌ها، و میزان کاهش وزن در **جدول ۶-۴۱۶** آمده است. در مطالعات EQUIP و CONQUER میزان کاهش وزن در پی تجویز PHEN/TPM با دوز ۹۲ mg / ۱۵ mg پس از یک سال، به ترتیب، ۹/۳ درصد و ۸/۶ درصد بود. شایع‌ترین عوارض جانبی ناشی از این دارو عبارتند از گزگز انتهاها، خشکی دهان، یبوست، اختلال در حس چشایی، و بیخوابی. به دلیل افزایش خطر شکاف مادرزادی دهان در جنین در پی تجویز توپیرامات، FDA PHEN/TPM را با این قید مجاز دانسته که زنان در سنین باروری از یک روش مؤثر برای جلوگیری از بارداری بهره گیرند و استفاده از این دارو در دوران بارداری کنترااندیکه است.

لورکاسرین یک آگونیست انتخابی گیرنده 5-HT<sub>2C</sub> با عملکرد انتخابی ۱۵ برابر نسبت به گیرنده 5-HT<sub>2A</sub> و ۱۰۰ برابر نسبت به گیرنده 5-HT<sub>2B</sub> است. این عملکرد انتخابی اهمیت دارد، زیرا دو داروی دیگر سروتونریک - فن‌فلورامین و دکس‌فن‌فلورامین - به دلیل فعال‌سازی گیرنده‌های 5-HT<sub>2B</sub> در سلول‌های بینابینی درجه‌های قلبی و بروز والوولوپاتی دارویی از بازار جمع‌آوری شدند. به نظر می‌رسد لورکاسرین با فعال‌سازی گیرنده 5-HT<sub>2C</sub> در نورون‌های پروآپوپومیلانوکورتین، دریافت غذا را کاهش می‌دهد.

محققین دو مطالعه بالینی دو سویه کور، تصادفی، و

مطالعات بالینی بر روی داروهای کاهنده وزن				جدول ۴۱۶-۶
PHEN/TPM		لورکاسرین		
CONQUER	EQUIP	BLOSSOM	BLOOM	
۲۴۴۸	۱۲۳۰	۴۰۰۸	۳۱۸۲	تعداد شرکت‌کنندگان
۲۷-۴۵	۳۵ یا بیشتر	۱۸-۶۵	۱۸-۶۵	سن
۱۸-۷۰	۱۸-۷۰	۲۷-۴۵	۲۷-۴۵	BMI
۲ یا بیشتر	۱ یا بیشتر	۱ یا بیشتر	۱ یا بیشتر	اختلالات همراه (قلبی - عروقی و متابولیک)
۱/۸ در قیاس با ۱۰/۴	۱/۶ در قیاس با ۱۱	۲/۸ در قیاس با ۴/۸	۵/۸ در قیاس با ۲/۲	درصد کاهش وزن با درمان در قیاس با دارونما
۸/۶	۹/۳	۳	۳/۶	درصد کاهش وزن پس از کسر دارونما
۲۱ در قیاس با ۷۰	۶۷ در قیاس با ۱۷	۴۷/۲ در قیاس با ۲۵	۴۷/۵ در قیاس با ۲۰/۳	تغییر گروه در ۵ درصد کاهش وزن با درمان در قیاس با دارونما
۶۲	۵۹/۹	۵۵/۵	لورکاسرین ۵۵/۴؛ دارونما ۴۵/۱	درصد آمار تکمیل

همزمان پسیلیوم به رفع عوارض گوارشی اورلیستات کمک می‌کند. با توجه به این که تجویز اورلیستات ممکن است غلظت سرمی ویتامین‌های محلول در چربی D و E و بتا - کاروتن را کاهش دهد، تجویز مکمل‌های این ویتامین‌ها برای پیشگیری از کمبود احتمالی توصیه می‌شود. اورلیستات در سال ۲۰۰۷ به عنوان یک داروی OTC مجوز گرفت.

**داروهای ضد چاقی در دست بررسی** در حال حاضر محققین بر روی دو داروی ضد چاقی دیگر کار می‌کنند. بوپروپیون و نالتراکسون - که به ترتیب یک مهارکننده‌های برداشت دوپامین و نوراپی نفرین و یک آنتاگونیست گیرنده اوبیوید هستند - در ترکیب با یکدیگر به لحاظ نظری، رغبت ناشی از غذا (اثر دوپامینی) و لذت خوردن (اثر اوبیویدی) را سرکوب می‌کنند. در یک مطالعه بالینی دو سویه کور، تصادفی، و کنترل شده با دارونما (موسوم به COR-1)، ۱۷۴۲ شرکت‌کننده ۱۸ تا ۶۵ ساله با BMI ۳۰ تا ۴۵ به سه گروه تقسیم شدند و نالتراکسون (۱۶ mg/d) به علاوه بوپروپیون (۳۶۰ mg/d)، نالتراکسون

معدده و روده باریک یک پیوند کووالانسی با جایگاه فعال این لیپازها تشکیل می‌دهد. اورلیستات با دوزدرمانی ۱۲۰ mg سه بار در روز، هضم و جذب ۳۰ درصد چربی غذایی را مهار می‌کند. در پی قطع دارو، میزان چربی مدفوع در عرض ۴۸ تا ۷۲ ساعت به سطح طبیعی باز می‌گردد.

براساس چند مطالعه دو سویه کور، تصادفی، و کنترل شده با دارونما، اورلیستات کاهش وزن ۹ تا ۱۰ درصد و دارونما کاهش وزن ۴ تا ۶ درصد را ایجاد می‌کند. از آنجایی که اورلیستات به میزان ناچیز (کمتر از ۱ درصد) از دستگاه گوارش جذب می‌شود، عوارض جانبی سیستمیک ندارد. تحمل‌پذیری دارو با سوءجذب چربی و متعاقباً ورود چربی به مدفوع ارتباط دارد. عوارض جانبی گوارشی شامل نفخ (همراه با تخلیه باد شکم)، فوریت مدفوع، مدفوع چرب، و افزایش اجابت مزاج، دست کم در ۱۰ درصد بیماران تحت درمان با اورلیستات روی می‌دهند. این عوارض جانبی معمولاً در اوایل درمان روی می‌دهند، با تسلط بیمار بر دریافت چربی روزانه کاهش می‌یابند، و تنها در موارد نادر بیمار را به قطع دارو وامی‌دارند. مصرف

تغییرات در فعالیت اعصاب واگ باشند. از دست دادن توده چربی (به ویژه چربی احشایی)، با تغییرات متابولیک، آدیپوکین، و التهابی زیر همراه است؛ بهبود حساسیت به انسولین و مصرف گلوکز؛ کاهش اسیدهای چرب آزاد؛ افزایش سطح آدیپونکتین؛ و کاهش سطح  $TNF-\alpha$ ،  $IL-6$  و  $CRP$ .

جراحی‌های محدودکننده میزان غذایی را که معده می‌تواند در خود جای دهد و سرعت تخلیه معده را کاهش می‌دهند. باندینگ قابل تعدیل لاپاراسکوپیک معده سردهسته این نوع جراحی است. در ایالات متحده، نخستین ابزار باندینگ به نام LAP-BAND در سال ۲۰۰۱ و دومین ابزار به نام باند REALIZE در سال ۲۰۰۷ مجوز گرفت. برخلاف ابزارهای قبلی، این نوارها به دلیل اتصال به یک مخزن، قطر قابل تعدیل دارند؛ مخزن در زیر پوست کاشته می‌شود تا با تزریق سالیन به درون آن یا به بیرون از آن، قطر داخلی باند کم یا زیاد شود و به این ترتیب، اندازه ورودی معده تغییر کند. میانگین درصد کاهش وزن پس از ۵ سال، ۲۰ تا ۲۵ درصد است. در گاسترکتومی آستینی لاپاراسکوپیک، معده با استیپل محدود و به صورت عمودی برش داده می‌شود تا با برداشتن ۸۰ درصد از انحناء بزرگ، یک بخش باریک و موزی‌شکل از معده در طول انحناء کوچک باقی بماند. کاهش وزن پس از این نوع جراحی، از کاهش وزن در پی باندینگ لاپاراسکوپیک قابل تعدیل معده بیشتر است.

سه نوع بای‌پس محدودکننده - سوءجذبی، محدود کردن معده و سوءجذب انتخابی را ترکیب می‌کنند. این روش‌ها عبارتند از بای‌پس Roux-en-Y معده، انحراف صفراوی - پانکراسی، و انحراف صفراوی - پانکراسی همراه با جابه‌جا کردن دوازدهه (شکل ۲-۱۶). متداول‌ترین این روش‌ها بای‌پس Roux-en-Y است که با یک برش باز یا به کمک لاپاراسکوپي انجام می‌گیرد.

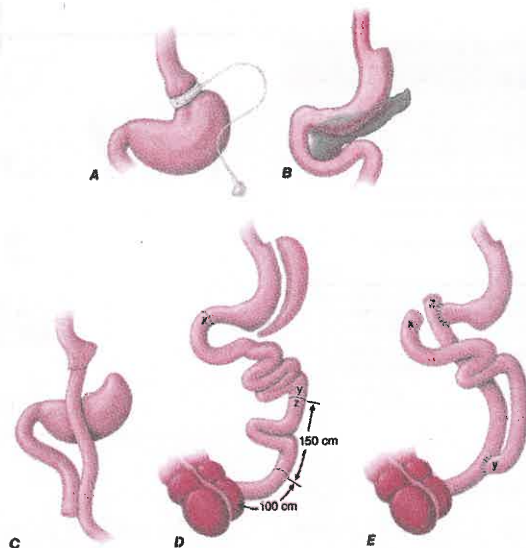
این روش‌ها وزن بدن را به طور میانگین ۳۰ تا ۳۵ درصد کاهش می‌دهند که در حدود ۶۰ درصد بیماران پس از ۵ سال حفظ می‌شود. به طور کلی می‌توان گفت میانگین کاهش وزن در پی روش‌های محدودکننده - سوءجذبی از روش‌های محدودکننده بیشتر است. بهبود قابل توجه در بسیاری از اختلالات مرتبط با چاقی از جمله

(۳۲ mg/dl) به علاوه بوپروپیون (۳۶۰ mg/d)، یا دارونما دریافت کردند. میانگین کاهش وزن در این سه گروه به ترتیب، ۵ درصد، ۶/۱ درصد، و ۱/۳ درصد بود. شایع‌ترین عوارض جانبی عبارتند از تهوع، سردرد، یبوست، سرگیجه، استفراغ، و خشکی دهان. با این حال، FDA در سال ۲۰۱۱ به دلیل دغدغه‌های قلبی - عروقی و نیاز به بررسی بیشتر اثرات قلبی - عروقی نالترکسون، به این دارو مجوز نداد.

لیراگلوتید (یک آگونیست گیرنده GLP-1) که در حال حاضر برای درمان دیابت نوع ۲ مجوز گرفته، اثر مستقلی بر کاهش وزن (به دلیل فعال‌سازی نورون‌های هیپوتالاموس) دارد و موجب مهار اشتها می‌شود. در یک مطالعه بالینی دو سویه کور و کنترل شده با دارونما، ۵۶۴ بزرگسال با BMI ۳۰ تا ۴۰ خواه لیراگلوتید زیرجلدی یکبار در روز (۱/۲mg، ۱/۸mg، ۲/۴mg، یا ۳mg)، دارونما، یا اورلیستات (۱۲۰mg) سه بار در روز) به مدت یک سال دریافت کردند. دریافت‌کنندگان لیراگلوتید و دارونما در طول سال دوم به ۲/۴mg لیراگلوتید و سپس به ۳mg برای یک سال دیگر منتقل شدند. میانگین کاهش وزن یک ساله پس از کسر اثر دارونما در مورد لیراگلوتید ۵/۸kg و ۳/۸kg بیشتر از گروه اورلیستات بود. شایع‌ترین عوارض جانبی عبارتند از تهوع، استفراغ، و تغییر اجابت مزاج.

## جراحی

جراحی باریاتریک را برای بیماران دچار چاقی شدید (BMI ۴۰ یا بیشتر) یا افراد دچار چاقی متوسط (BMI ۳۵ یا بیشتر) همراه با یک اختلال مهم می‌توان در نظر گرفت. جراحی‌های کاهش وزن براساس تغییرات آناتومیک در سه گروه اصلی جای می‌گیرند: محدودکننده، محدودکننده سوءجذبی، و سوءجذبی. با این حال، تحقیقات اخیر نشان می‌دهند که فواید بالینی جراحی باریاتریک در کاهش وزن و رفع اختلالات متابولیک همزمان، عمدتاً به تغییرات در پاسخ‌های فیزیولوژیک هورمون‌های گوارشی و متابولیسم بافت چربی مربوط هستند. اثرات متابولیک ناشی از بای‌پس پیشین روده عبارتند از تغییر پاسخ‌های گرلین، GLP-1، پپتید YY3-36، و اکسیتونودولین. سایر اثرات بر دریافت غذا و وزن بدن ممکن است ناشی از



**شکل ۲-۴۱۶** روش های جراحی باریاتریک. نمونه هایی از مداخلات جراحی که برای دستکاری دستگاه گوارش به کار می روند. A. باندینگ قابل تعدیل لاپاراسکوپیک معده. B. گاسترکتومی آستینی لاپاراسکوپیک. C. بای پس Roux-en-Y معده. D. انحراف صفراوی - پانکراسی با جابه جاکردن دوازدهه. E. انحراف صفراوی - پانکراسی.

دیابت نوع ۲، فشار خون بالا، دیس لیپیدمی، آپنه خواب انسدادی، کیفیت زندگی، و حوادث درازمدت قلبی - عروقی گزارش شده است. مروری بر چند مطالعه بالینی برای مقایسه جراحی باریاتریک با عدم جراحی نشان داده که جراحی خطر مرگ و میر کلی، مرگ و میر قلبی - عروقی، و مرگ و میر بر اثر همه علل را کاهش می دهد (OR به ترتیب برابر با ۰/۵۵، ۰/۵۸، و ۰/۷۰).

از میان بهبود اختلالات همزمان، پیشگیری و درمان دیابت نوع ۲ در پی جراحی باریاتریک، بیشترین توجه را به خود جلب کرده است. براساس یک مطالعه ۱۵ ساله بر روی افراد چاق در سوئد، جراحی باریاتریک میزان بروز دیابت نوع ۲ را به میزان قابل توجهی (۷۸ درصد) کاهش می دهد. مطالعات مختلف نشان داده که کاهش وزن و تنظیم گلوکز خون ۱ و ۲ سال پس از جراحی در قیاس با سایر روش ها بهتر بوده است. یک مطالعه گذشته نگر بر روی بیش از ۴۰۰۰ فرد بزرگسال مبتلا به دیابت نشان داد که ۶۸/۲ درصد این بیماران در عرض ۵ سال پس از جراحی به طور کامل بهبود یافته اند. با این حال، این بیماران در یک سوم موارد در عرض ۵ سال مجدداً به دیابت نوع ۲ مبتلا شده اند. به نظر می رسد بهبود سریع

دیابت در پی جراحی محدودکننده - سوء جذبی، ناشی از اثرات اختصاصی جراحی و مستقل از وزن برهومتوز گلوز است که به دلیل تغییر هورمون های گوارشی روی می دهد. آمار مرگ و میر ناشی از جراحی باریاتریک معمولاً کمتر از ۱ درصد است، اما این آمار به نوع جراحی، سن بیمار، اختلالات همزمان، و تجربه تیم جراحی بستگی دارد. شایع ترین عوارض جراحی عبارتند از تنگی استوما یا زخم های حاشیه ای (در ۵ تا ۱۵ درصد بیماران) که به صورت تهوع و استفراغ پس از خوردن یا ناتوانی در تغییر رژیم غذایی به جامدات ظاهر می شود. در مورد باندینگ لاپاراسکوپیک قابل تعدیل معده، به جز کاهش مکانیکی حجم و خروجی معده، هیچ اختلال جذبی روی نمی دهد. لذا کمبودهای انتخابی نادر هستند، مگر عادات غذایی نامتوازن شوند. به عکس، در روش های محدودکننده - سوء جذبی، خطر کمبود ریز مغذی های ویتامین B<sub>۱۲</sub>، آهن، فولات، کلسیم، و ویتامین D افزایش می یابد. در پی جراحی محدودکننده - سوء جذبی، بیمار تا پایان عمر به دریافت مکمل های این ریز مغذی ها نیاز دارد.



Type of Diabetes	Normal glucose tolerance	Hyperglycemia	
		Pre-diabetes*	Diabetes Mellitus
		Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance	Not insulin requiring Insulin required for control Insulin required for survival
Type 1 Type 2 Other Specific types Gestational Diabetes Time (years)			
FPG	<5.6 mmol/L (100 mg/dL)	5.6-6.9 mmol/L (100-125 mg/dL)	≥7.0 mmol/L (126 mg/dL)
2-h PG	<7.8 mmol/L (140 mg/dL)	7.8-11.0 mmol/L (140-199 mg/dL)	≥11.1 mmol/L (200 mg/dL)
HbA1C	<6.6%	5.7-6.4%	≥6.5%

## دیابت شیرین:

# ۴۱۷

## تشخیص،

## طبقه‌بندی و

## پاتوفیزیولوژی

Alvin C. Powers

### شکل ۴۱۷-۱ طیف هومئوستاز گلوکز و دیابت شیرین

(DM). گستره تحمل طبیعی گلوکز تا بیماری دیابت در دیابت نوع 1، دیابت نوع 2 و سایر انواع اختصاصی دیابت، و نیز دیابت حاملگی، از سمت چپ به راست نمایش داده شده است. در بیشتر انواع دیابت، فرد از حالت طبیعی تحمل گلوکز به تدریج به سمت اختلال تحمل گلوکز و دیابت آشکار پیشرفت می‌کند (این موارد را نباید به صورت اختلالاتی کاملاً مجزا بلکه باید به صورت یک طیف در نظر گرفت). پیکانها نشان‌دهنده این هستند که تغییرات تحمل گلوکز در بعضی از انواع دیابت ممکن است دوطرفه باشند. برای مثال افراد مبتلا به دیابت نوع 2 ممکن است با کم کردن وزن خود به گروه اختلال تحمل گلوکز بازگردند؛ در دیابت حاملگی نیز ممکن است پس از زایمان، دیابت به حالت اختلال تحمل گلوکز و یا حتی تحمل طبیعی گلوکز تبدیل شود. مقادیر گلوکز ناشتای پلاسما (FPG) و گلوکز ۲ ساعته پلاسما (PG) پس از مصرف گلوکز و مقدار A1C در گروه‌های مختلف تحمل گلوکز، در قسمت پایینی شکل ارائه شده‌اند. این مقادیر برای تشخیص دیابت حاملگی بکار نمی‌روند. در بعضی از انواع دیابت ممکن است بیمار برای ادامه حیات به انسولین نیاز داشته (و یا نداشته) باشد. برخی متخصصین از اصطلاح "افزایش خطر ابتلا به دیابت" یا "هیپرگلیسمی بینابینی" (WHO) بجای "پیش دیابت" استفاده می‌کنند.

شده‌اند (جدول ۴۱۷-۱). با این حال تشخیص دیگر اشکال دیابت که روند بیماری‌زایی آنها بهتر شناخته شده است در حال افزایش یافت. این اشکال دیابت ممکن است ویژگی‌های دیابت نوع ۱ و / یا نوع ۲ را داشته باشند. قبل از بروز هر دو نوع دیابت، دوره‌ای از هومئوستاز غیرطبیعی گلوکز وجود دارد که طی آن، فرآیند بیماری‌زا در حال پیشرفت

دیابت شیرین (DM) شامل گروهی از اختلالات متابولیک شایع است که وجه مشترک آنها در فنوتیپ هیپرگلیسمی می‌باشد. چند نوع مشخص و مجزای دیابت شیرین وجود دارند که در اثر واکنش‌های پیچیده‌ای که بین عوامل ژنتیکی و فاکتورهای محیطی رخ می‌دهد بوجود می‌آیند. برحسب سبب‌شناسی دیابت شیرین، عوامل دخیل در بروز هیپرگلیسمی عبارت‌اند از: کاهش ترشح انسولین، کاهش مصرف گلوکز توسط سلول‌ها، و افزایش تولید گلوکز. اختلال تنظیم متابولیسم ناشی از دیابت شیرین سبب بروز تغییرات پاتوفیزیولوژیک ثانویه‌ای در اندامهای متعدد بدن می‌شود که مشکلات فراوانی را برای فرد مبتلا به دیابت و دستگاه بهداشتی جامعه به همراه می‌آورند. در ایالات متحده، دیابت شیرین علت اصلی بیماری مرحله انتهایی کلیوی (ESRD)، آمپوتاسیونهای غیرتروماتیک اندام تحتانی، و نابینایی بالغین می‌باشد. این بیماری همچنین زمینه‌ساز ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی است. با افزایش بروز دیابت شیرین در سراسر جهان، انتظار می‌رود که این بیماری همچنان یکی از علل اصلی بیماری‌زایی و مرگ‌ومیر باقی بماند.

## طبقه‌بندی

طبقه‌بندی دیابت شیرین بر اساس روندهای بیماری‌زایی است که باعث هیپرگلیسمی می‌شوند، و نه معیارهای قدیمی‌تری نظیر سن شروع و یا نوع درمان (شکل ۴۱۷-۱). دو گروه عمده دیابت شیرین به‌عنوان نوع 1 و نوع 2 نامگذاری

بتأدرنرژیک، تازیدها، کلسی نورین و مهارکنندهٔ mTOR اینترفرون  
آلفا، مهارکننده‌های پروتئاز، آسپارازیناز، هیدانتوئین، داروهای ضد  
روانریشی (داروهای آنتیپیک و سایر داروها)، ای‌نفرین.

F. عفونتها: سرخچه مادرزادی، سینومگالوویروس، ویروس کوکساکسی.

G. شکلهای ناشایع دیابت بواسطه ایمنی: سندرم "stiff-person"،  
آنتی‌بادیهای ضدگیرنده انسولین.

H. سایر سندرمهای ژنتیکی که گاهی با دیابت همراه هستند: سندرم  
داون، سندرم کلاین فelter، سندرم ترنر، سندرم Wolfram، آنآکسی  
فریدریش، کره هانینگتون، سندرم لورنس مون بیدل، دیستروفی  
میوتونیک، بورفری، سندرم برادر ویلی.

IV. دیابت شیرین حاملگی (GDM)

**اختصارات:** MODY: دیابت جوانان یا شروع در دورهٔ بلوغ

است. دیابت نوع 1 در نتیجه کمبود کامل یا تقریباً کامل  
انسولین رخ می‌دهد. دیابت شیرین نوع 2 شامل گروه  
ناهمگونی از اختلالات است که با درجات متفاوتی از مقاومت  
به انسولین، اختلال ترشح انسولین، و افزایش تولید گلوکز  
مشخص می‌شوند. بروز نقائص ژنتیکی و متابولیکی بارز در  
فعالیت و/ یا ترشح انسولین، سبب ایجاد فنوتیپ مشترک  
هیپرگلیسمی در دیابت شیرین نوع 2 می‌شود و کاربردهای  
بالقوه مهمی در درمان این بیماری دارد، چون به این ترتیب  
می‌توان از عوامل فارماکولوژیک خاصی که اختلالات  
مشخص متابولیکی را هدف قرار می‌دهند و در حال حاضر در  
دسترس هستند، استفاده نمود. قبل از بروز دیابت شیرین نوع  
2 دوره‌ای از هومئوستاز غیرطبیعی گلوکز وجود دارد که با  
عنوان اختلال گلوکز ناشتا (IFG) یا اختلال تحمل گلوکز  
(IGT) طبقه‌بندی می‌شود.

دو ویژگی طبقه‌بندی کنونی دیابت شیرین با  
طبقه‌بندیهای قبلی متفاوت است. اول اینکه اصطلاحات  
دیابت شیرین وابسته به انسولین (IDDM) و دیابت شیرین  
غیروابسته به انسولین (NIDDM) دیگر مورد استفاده قرار  
نمی‌گیرند. از آنجا که تعداد زیادی از بیماران مبتلا به دیابت  
شیرین نوع 2 در نهایت برای کنترل هیپرگلیسمی خود به  
انسولین نیاز پیدا می‌کنند، استفاده از اصطلاح NIDDM  
موجب سردرگمی بسیاری شده است. تفاوت دیگر این است  
که در طبقه‌بندی جدید، سن بیمار به‌عنوان یک معیار بکار  
نمی‌رود. با اینکه دیابت شیرین نوع 1 اکثراً قبل از ۳۰ سالگی

جدول ۱-۴۱۷ طبقه‌بندی سبب‌شناسی دیابت  
شیرین

I. دیابت نوع 1 (تخریب سلول‌های  $\beta$ ، که معمولاً به کمبود مطلق انسولین  
منجر می‌گردد).

A. بواسطه ایمنی

B. ایدیوپاتیک

II. دیابت نوع 2 (از حالتی که نقص اصلی مقاومت به انسولین است و کمبود  
انسولین نسبی است تا حالتی که نقص اصلی اشکال در ترشح انسولین  
بوده و مقاومت به انسولین در کنار آن وجود دارد، متغیر است).

III. سایر انواع اختصاصی دیابت

A. نقائص ژنتیکی در تکامل یا عملکرد سلول  $\beta$  که مشخصات آنها  
عبارت‌است از بروز جهش در:

۱. فاکتور نسخه‌برداری هسته‌ای هیپانوسینها ( $4\alpha$  (HNF)

(MODY1)

۲. گلوکوکیناز (MODY2)

۳.  $HNF-1\alpha$  (MODY3)

۴. فاکتور پیش‌برنده انسولین - ۱ ( $IPF-1$ ) (MODY4)

۵.  $HNF-1\beta$  (MODY5)

۶. NeuroD1 (MODY 6)

۷. DNA میتوکندریایی

۸. زیرواحدهای کانال بناسیم حساس به ATP

۹. پروانسولین یا انسولین

۱۰. دیگر تنظیم‌کننده‌ها / پروتئین‌های جزایر سلولی پانکراس مانند

BLK, PAX4, KLF11, GLIS3, RFX6, (GLUT2) SLC2A2,

GATA6, GATA4

B. نقائص ژنتیکی عملکرد انسولین

۱. نوع A مقاومت به انسولین

۲. Leprechaunism

۳. سندرم Rabson-Mendenhall

۴. سندرمهای لیپودستروفی

C. بیماری‌های قسمت برونر پانکراس: پانکراتیت، پانکراکتومی،

نئوپلازی، فیبروز کبستیک، هموکروماتوز، پانکراتوپاتی توام با

fibrocalculus، جهش‌های لیپاز استرکربوکسیل.

D. اختلالات غدد درون‌ریز - آکرومگالی، سندرم کوشینگ، گلوکاجونوما،

فئوکروموسیتوم، هیپر تیروئیدی، سوماتواستاتینوما، آلدوسترونوما.

E. ناشی از داروها یا مواد شیمیایی: گلوکوکورتیکوئیدها، Vacor (نوعی

جونده کش)، پتامیدین، اسیدنیکوئینیک، دیازوکساید، آگونیستهای

حاملگی طبقه‌بندی می‌شود. مقاومت به انسولین که به دلیل تغییرات متابولیک اواخر حاملگی رخ می‌دهد، نیاز به انسولین را افزایش داده و می‌تواند به اختلال تحمل گلوکز (IGT) یا دیابت منجر شود. GDM در حدود ۷٪ (بین ۱ تا ۱۴ درصد) حاملگی‌ها در ایالات متحده دیده می‌شود؛ در اکثر این زنان، تحمل گلوکز پس از زایمان به حالت طبیعی برمی‌گردد، ولی خطر قابل ملاحظه‌ای (۶۰-۳۵٪) برای بروز دیابت شیرین طی ۱۰ تا ۲۰ سال بعد وجود خواهد داشت. گروه تحقیقات بین‌المللی دیابت و بارداری و انجمن دیابت آمریکا (ADA) اکنون توصیه می‌کنند موارد دیابت که در ویزیت اوایل دوره حاملگی تشخیص داده می‌شوند، به جای دیابت حاملگی، به عنوان دیابت شیرین "واضح" طبقه‌بندی شوند. با روند رو به افزایش چاقی، تعداد زنانی که مبتلا به GDM یا دیابت آشکار تشخیص داده می‌شوند، در سرتاسر دنیا در حال افزایش است.

## همه گیرشناسی و ملاحظات جهانی

میزان شیوع جهانی دیابت شیرین طی دو دهه گذشته به نحو چشمگیری افزایش یافته است و از حدود ۳۰ میلیون مورد در سال ۱۹۸۵، به ۳۸۲ میلیون مورد در سال ۲۰۱۳ رسیده است (شکل ۴-۱۷). اگر وضع به همین منوال ادامه پیدا کند، براساس پیش‌بینی فدراسیون بین‌المللی دیابت تا سال ۲۰۳۵ بیش از ۵۹۲ میلیون نفر به دیابت مبتلا خواهند شد (<http://www.idf.org>). اگرچه میزان شیوع دیابت شیرین نوع ۱ و نوع ۲ در سراسر جهان در حال افزایش می‌باشد ولی سرعت افزایش شیوع دیابت شیرین نوع ۲ بسیار بیشتر است. دلیل این مسأله احتمالاً افزایش شیوع چاقی و کاهش میزان فعالیت بدنی (که از تبعات صنعتی شدن کشورها به شمار می‌روند) و افزایش سن جوامع می‌باشد. در سال ۲۰۱۳، شیوع دیابت شیرین در افراد ۲۰ تا ۷۹ ساله ساکن ۱۰ کشور دارای بیشترین شیوع این بیماری از ۲۳ تا ۳۷ درصد بوده است (به ترتیب شیوع تووالو، ایالت‌های فدرال میکرونزی، جزایر مارشال، کیریباتی، وانواتو، جزایر کوک، عربستان



بروز می‌کند، ولی روند تخریب خود ایمنی سلول‌های بتا ممکن است در هر سنی رخ دهد. تخمین زده می‌شود که بین ۵ تا ۱۰ درصد افرادی که پس از ۳۰ سالگی دچار دیابت شیرین می‌شوند، مبتلا به نوع ۱ هستند. به همین ترتیب، با اینکه دیابت شیرین نوع ۲ نوعاً با افزایش سن بوجود می‌آید، ولی در حال حاضر با شیوع روزافزونی در کودکان و بالغین جوان، بویژه در نوجوانان چاق، تشخیص داده می‌شود.

## سایر انواع دیابت شیرین

سایر علل دیابت شیرین عبارت‌اند از: نقائص ژنتیکی اختصاصی در ترشح یا عمل انسولین، ناهنجاری‌های متابولیکی که سبب مختل شدن ترشح انسولین می‌گردند، ناهنجاری‌های میتوکندریایی، و گروهی از حالاتی که تحمل گلوکز را مختل می‌نمایند (جدول ۱-۴۱۷ را ببینید). دیابت جوانان با شروع در دوران بلوغ<sup>۱</sup> (MODY) و دیابت‌های تک‌ژنی از زیرگروه‌های دیابت شیرین هستند که مشخصات آنها عبارت‌اند از: توارث اتوزوم غالب، شروع زودرس هیپرگلیسمی (معمولاً قبل از ۲۵ سالگی؛ گاهی در دوره نوزادی) و اختلال ترشح انسولین (که در زیر شرح داده می‌شود). جهش‌های گیرنده انسولین نیز گروهی از اختلالات کمیاب را ایجاد می‌کنند که با مقاومت شدید به انسولین مشخص می‌شوند.

دیابت شیرین ممکن است در نتیجه بیماری قسمت برونریز پانکراس، در صورتی که اکثر جزایر پانکراسی تخریب شوند رخ دهد. دیابت شیرین مرتبط با فیروز کیستیک در این گروه از بیماران حائز اهمیت می‌باشد. هورمون‌هایی که بر ضد انسولین عمل می‌کنند نیز می‌توانند موجب بروز دیابت شیرین شوند. بنابراین دیابت شیرین غالباً یکی از ویژگی‌های اختلالات غدد درونریزی نظیر آکرومگالی و بیماری کوشینگ است. عفونت‌های ویروسی نیز در تخریب جزایر پانکراسی مؤثر دانسته شده‌اند، ولی یکی از علل بسیار نادر دیابت شیرین محسوب می‌شوند. شکلی از دیابت نوع ۱ با شروع حاد، موسوم به دیابت برق‌آسا<sup>۲</sup>، در ژاپن مشاهده شده و ممکن است با عفونت ویروسی جزایر پانکراس مرتبط باشد.

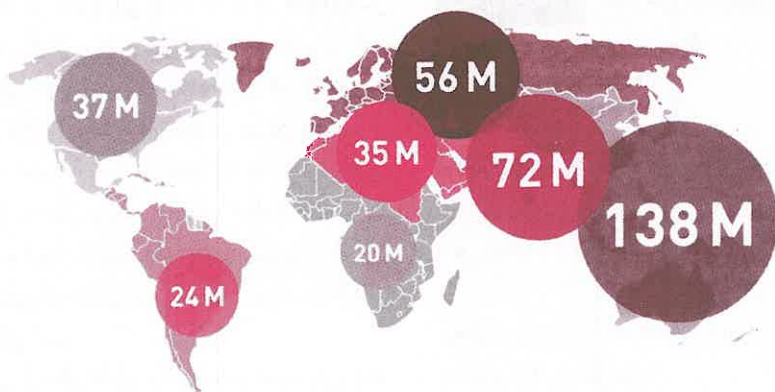
## دیابت شیرین حاملگی (GDM)

عدم تحمل گلوکز در طی حاملگی، به عنوان دیابت شیرین

1- Maturity-onset diabetes of the young

2- fulminant diabetes

3- overt



**شکل ۲-۴۱۷** شیوع دیابت شیرین در سراسر جهان. برآوردهای جهانی، آمار مبتلایان به دیابت را ۳۸۲ میلیون نفر نشان می‌دهد. برآوردهای منطقه‌ای از مبتلایان به دیابت (سنین ۲۰ تا ۷۹ سال) در سال ۲۰۱۳ نشان داده شده است.

تنوع جغرافیایی قابل ملاحظه‌ای در میزان بروز هر دو نوع دیابت شیرین دیده می‌شود. برای مثال، در کشورهای اسکانديناوی بیشترین میزان بروز دیابت شیرین نوع 1 دیده می‌شود. میزان بروز دیابت شیرین نوع 1 در حاشیه اقیانوس آرام از سایر نقاط جهان کمتر بوده و ۲۰ تا ۳۰ بار کمتر از اسکانديناوی است. در اروپای شمالی و ایالات متحده میزان بروز آن در حد متوسطی قرار دارد. اعتقاد بر این است که دلیل اصلی افزایش خطر ابتلا به دیابت شیرین نوع 1، افزایش شیوع آللهای پرخطر HLA در میان گروههای قومی مختلف در نواحی جغرافیایی متفاوت می‌باشد. میزان شیوع دیابت شیرین نوع 2 و اختلال منادی آن، یعنی اختلال تحمل گلوکز (IGT)، در بعضی از جزایر اقیانوس آرام و خاورمیانه بسیار زیاد، و در کشورهای نظیر هند و ایالات متحده در حد متوسط می‌باشد. به نظر می‌رسد که این اختلافات ناشی از عوامل ژنتیکی، رفتاری، و محیطی هستند. همچنین تفاوت‌های قابل ملاحظه‌ای در میزان شیوع دیابت شیرین در میان گروههای قومی داخل یک کشور مشاهده می‌شود؛ به صورتی که شیوع دیابت در جمعیت‌های بومی بیش از جمعیت عمومی کشور است. به عنوان مثال بر اساس برآورد CDC، شیوع تطبیق یافته با سن DM در ایالات متحده (در افراد بالای ۲۰ سال در سال‌های ۲۰۱۰ تا ۲۰۱۲) در سفیدپوستان غیراسپانیایی تبار ۸٪، در آمریکایی -

سعودی، نارائو، کویت و قطر) کشورهایی که بیشترین تعداد مبتلایان به دیابت را در سال ۲۰۱۳ داشته‌اند به ترتیب عبارتند از: چین (۹۸/۴ میلیون)، هند (۶۵/۱ میلیون)، ایالات متحده (۳۴/۴ میلیون)، برزیل (۱۱/۹ میلیون) و فدراسیون روسیه (۱۰/۹ میلیون). تا ۸۰ درصد از مبتلایان به دیابت در کشورهایی که از لحاظ اقتصادی درآمد کم یا متوسط دارند، زندگی می‌کنند. در ایالات متحده، بر اساس آخرین برآورد مراکز کنترل و پیشگیری بیماری (CDC)، در سال ۲۰۱۲، ۹/۳٪ از جمعیت - مبتلا به دیابت بوده‌اند (تقریباً ۲۸٪ از افراد مبتلا به دیابت، تشخیص داده نشده‌اند؛ تخمین زده می‌شود افراد تشخیص داده نشده در جهان ۵۰٪ باشد). برطبق برآوردهای CDC، میزان بروز و شیوع دیابت در فاصله بین سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۰۸ دو برابر شده است. اما به نظر می‌رسد که از ۲۰۰۸ تا ۲۰۱۲ ثابت بوده است. بروز دیابت شیرین با افزایش سن بیشتر می‌شود. در سال ۲۰۱۲، شیوع دیابت شیرین (DM) در ایالات متحده در افراد زیر ۲۰ سال ۲٪ و در افراد بالای ۲۰ سال ۱۲٪ برآورد شده است. در افراد بالای ۶۵ سال، شیوع دیابت شیرین ۲۶/۹٪ بود. شیوع این بیماری در اکثر محدوده‌های سنی در مردان و زنان یکسان است (به ترتیب ۱۴ و ۱۱ درصد در افراد بالای ۲۰ سال). در تمام جهان بیشترین تعداد افراد مبتلا به دیابت، در سنین ۴۰ تا ۵۹ سال قرار دارند.



## جدول ۲-۴۱۷ معیارهای تشخیصی دیابت شیرین

● وجود علائم دیابت به اضافه غلظت تصادفی گلوکز خون  $\geq 200 \text{ mg/dL}$  یا  $11.1 \text{ mmol/L}$

یا

● گلوکز ناشتای پلاسما  $\geq 126 \text{ mg/dL}$  یا  $7.0 \text{ mmol/L}$

یا

●  $\text{HbA}_{1\text{C}} < 6.5\%$

یا

● گلوکز دوساعته پلاسما  $\geq 200 \text{ mg/dL}$  یا  $11.1 \text{ mmol/L}$  در طی تست خوراکی تحمل گلوکز<sup>d</sup>

a. نمونه تصادفی عبارت است از نمونه‌ای که بدون در نظر گرفتن زمان آخرین وعده غذا گرفته شود.

b. ناشتایی عبارت است از عدم مصرف هرگونه کالری حداقل به مدت ۸ ساعت.

c. آزمایش هموگلوبین  $\text{A}_{1\text{C}}$  باید با روش‌هایی که مورد تأیید برنامه ملی استانداردسازی هموگلوبین است انجام شود و با روش مرجع مورد استفاده قرار گرفته در کارآزمایی «کنترل دیابت و عوارض آن» همگام شود. نباید از روش‌هایی که هموگلوبین  $\text{A}_{1\text{C}}$  را بر باین بیمار اندازه می‌گیرند، برای مقاصد تشخیصی استفاده کرد.

d. این آزمایش باید با مصرف مقداری گلوکز، معادل ۷۵g گلوکز بدون آب حل شده در آب انجام شود؛ برای استفاده بالینی روتین توصیه نمی‌شود.

**توجه:** در صورت عدم وجود هیپرگلیسمی مشخص و اختلال حاد متابولیک، این معیارها باید با تکرار آزمایش در یک روز دیگر اثبات شوند.

$\text{HbA}_{1\text{C}}$  در افراد طبیعی متفاوت است، و (۲) دیابت شیرین بر اساس سطحی از قند خون که در آن عوارض اختصاصی دیابت به وجود می‌آیند تعریف می‌شود، و نه براساس مقدار انحراف از حد متوسط جمعیت. برای مثال در بومیان آمریکا (جمعیت بومیان پیما)<sup>(۱)</sup>، با افزایش FPG به بیشتر از  $140 \text{ mg/dL}$  یا  $7.8 \text{ mmol/L}$  (۱۱۶mg/dL) میزان شیوع رتینوپاتی به تدریج افزایش می‌یابد (شکل ۳-۴۱۷).

$\text{FPG} \leq 7 \text{ mmol/L}$  (۱۲۶mg/dL)، گلوکز پلاسمایی بیشتر از  $11.1 \text{ mmol/L}$  (۲۰۰mg/dL) ۲ ساعت پس از مصرف گلوکز خوراکی، یا  $\text{HbA}_{1\text{C}} \leq 6.5\%$ ، تشخیص دیابت شیرین را مطرح می‌کند (جدول ۲-۴۱۷). غلظت گلوکز پلاسما در یک نمونه تصادفی به میزان بیشتر یا مساوی

آسیایی‌ها ۹٪، در اسپانیایی‌تبارها ۱۳٪، در سیاه‌پوستان غیراسپانیایی‌تبار ۱۳٪، و در بومیان آمریکا و آلاسکا ۱۶٪ بود. در گروه‌های قومی غیر از سفیدپوستان غیر اسپانیولی، دیابت شیرین نوع ۲ به‌طور متوسط در سنین پایین‌تری شروع می‌شود. شیوع دیابت در آسیا به سرعت در حال افزایش است و به نظر می‌رسد فنوتیپ دیابت در آسیا با ایالات متحده و اروپا متفاوت باشد - بروز بیماری در افراد با BMI و سن پایین‌تر، میزان چربی احشایی بیشتر، و ظرفیت ترشحی انسولین کمتر.

دیابت یکی از علل اصلی مرگ و میر است، ولی چند مطالعه نشان داده‌اند که دیابت، به عنوان علت مرگ، احتمالاً کمتر از میزان واقعی گزارش می‌شود. در ایالات متحده، دیابت به عنوان هفتمین علت اصلی مرگ در سال ۲۰۱۰ معرفی شده بود؛ یک برآورد جدید نشان می‌دهد که دیابت در سراسر جهان مسئول تقریباً ۵/۱ میلیون مورد مرگ، یا ۸٪ از تمامی مرگ‌های رخ داده در سال ۲۰۱۳ بوده است. برآورد می‌شود که در سال ۲۰۱۳ در سرتاسر جهان ۵۴۸ میلیارد دلار از هزینه‌های بخش سلامت صرف مبتلایان به دیابت شده است.

## تشخیص

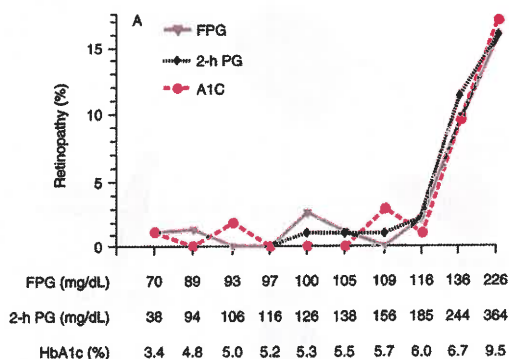
تحمل گلوکز را به سه گروه اصلی می‌توان دسته‌بندی نمود: هموستاز طبیعی گلوکز، دیابت شیرین، و اختلال هموستاز گلوکز. تحمل گلوکز را می‌توان با استفاده از سطح پلاسمایی گلوکز در حالت ناشتا (FPG)، میزان پاسخ به مصرف گلوکز خوراکی (OGT) یا میزان هموگلوبین  $\text{A}_{1\text{C}}$  ( $\text{HbA}_{1\text{C}}$ ) ارزیابی نمود. FPG کمتر از  $5.6 \text{ mmol/L}$  (۱۰۰mg/dL)، گلوکز پلاسما کمتر از  $140 \text{ mg/dL}$  یا  $11.1 \text{ mmol/L}$  ۲ ساعت پس از مصرف گلوکز خوراکی، و میزان  $\text{A}_{1\text{C}}$  کمتر از ۵/۷٪ به عنوان تحمل طبیعی گلوکز در نظر گرفته می‌شود. کمیته متخصصین بین‌المللی شامل اعضای از انجمن دیابت آمریکا، انجمن اروپایی مطالعه دیابت و فدراسیون بین‌المللی دیابت، معیارهای تشخیصی برای دیابت را ارائه کرده است (جدول ۲-۴۱۷). این معیارها براساس نکات زیر تنظیم شده‌اند: (۱) گلوکز ناشتای پلاسما (FPG) و پاسخ به بار گلوکز خوراکی (OGTT - آزمایش تحمل گلوکز خوراکی) و

مشاوره داد (ادامه را ببینید). بعضی متخصصین اصطلاح "پیش‌دیابت"، افزایش خطر ابتلا به دیابت<sup>۱</sup> یا "هیپرگلیسمی بینابینی"<sup>۲</sup> (WHO) را برای این گروه به کار می‌برند. مقادیر ذکر شده برای FPG، غلظت گلوکز خون پس از مصرف گلوکز خوراکی، و HbA<sub>1c</sub> متغیرهای پیوسته‌ای هستند و نه گروه‌های کاملاً مجزا. معیارهای کنونی تشخیص دیابت شیرین، بر HbA<sub>1c</sub> یا FPG به‌عنوان ساده‌ترین و قابل اعتمادترین روش تشخیص دیابت شیرین در افراد بدون علامت تأکید می‌کنند. (با این حال، برخی ممکن است در برخی تست‌ها معیار ذکر شده را داشته باشند و در برخی دیگر نداشته باشند). با اینکه آزمایش تحمل گلوکز خوراکی هنوز هم روش قابل اعتمادی برای تشخیص دیابت شیرین محسوب می‌شود، ولی معمولاً به عنوان بخشی از آزمایشات معمولی استفاده نمی‌شود.

تشخیص دیابت شیرین از نظر اقتصادی و طبی اثرات عمیقی در زندگی فرد بجا می‌گذارد؛ بنابراین قبل از تشخیص قطعی دیابت شیرین باید ناهنجاری‌هایی که در تست‌های بیماریابی دیابت مشاهده شده‌اند مجدداً تکرار شوند، مگر اینکه اختلالات متابولیک حادی وجود داشته و یا گلوکز پلاسما به شکل قابل‌ملاحظه‌ای افزایش یافته باشد (جدول ۳-۴۱۷ را ببینید). این معیارهای همچنین امکان رد تشخیص دیابت شیرین را در زمانی که عدم تحمل گلوکز به حالت طبیعی باز می‌گردد فراهم می‌کنند.

### بیماریابی

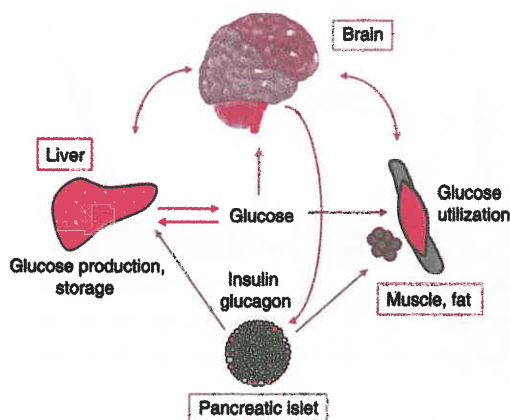
کاربرد گسترده FPG یا HbA<sub>1c</sub> به‌عنوان یک تست بیماریابی برای دیابت شیرین نوع ۲ توصیه شده است؛ چون: (۱) تعداد بسیار زیادی از افرادی که دارای معیارهای رایج دیابت شیرین هستند، بدون علامت‌اند و از ابتلای خود به این اختلال آگاهی ندارند، (۲) مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که دیابت شیرین نوع ۲ ممکن است حتی یک دهه قبل از تشخیص وجود داشته باشد، (۳) بعضی از افراد مبتلا به دیابت شیرین نوع ۲ در هنگام تشخیص دچار یک یا چند عارضه اختصاصی دیابت هستند، و (۴) درمان دیابت شیرین



**شکل ۳-۴۱۷** ارتباط میان عوارض اختصاصی دیابت و تحمل گلوکز. این شکل میزان بروز رتینوپاتی را در سرخپوستان Pima به‌صورت تابعی از گلوکز ناشتای پلاسما (FPG)، گلوکز ۲ ساعته پلاسما پس از مصرف ۷۵g گلوکز خوراکی (2hPG)، و یا هموگلوبین A<sub>1c</sub> نمایش می‌دهد. توجه کنید که میزان بروز رتینوپاتی در صورتی که گلوکز ناشتای پلاسما بیشتر از ۱۱۶mg/dl، و یا گلوکز ۲ ساعته پلاسما بیشتر از ۱۸۵mg/dl، و یا میزان A<sub>1c</sub> به بیش از ۶/۵٪ برسد، تا حد زیادی افزایش پیدا می‌کند (مقادیر گلوکز خون برحسب mg/dL نشان داده شده‌اند؛ برای تبدیل این مقادیر به mmol/L آنها را به ۱۸ تقسیم کنید).

۱۱/۱mmol/L (۲۰۰mg/dL) همراه با علایم کلاسیک دیابت شیرین (پرادراری، پرنوشی، کاهش وزن) نیز برای تشخیص دیابت شیرین کافی است (جدول ۲-۴۱۷). هموستاز غیرطبیعی گلوکز (شکل ۱-۴۱۷) به صورت یکی از حالات زیر شناخته می‌شود: (۱) FPG برابر ۵/۶mmol/L تا ۶/۹ (۱۰۰mg/dL تا ۱۲۵)، که به عنوان IFG شناخته می‌شود (۲) سطح گلوکز پلاسمایی بین ۷/۱mmol/L تا ۱۱ (۱۴۰mg/dL تا ۱۹۹) پس از مصرف گلوکز خوراکی که به عنوان اختلال تحمل گلوکز<sup>۱</sup> (IGT) شناخته می‌شود؛ یا (۳) میزان HbA<sub>1c</sub> معادل ۵/۷ تا ۶/۴ درصد. افراد دارای HbA<sub>1c</sub> بین ۵/۷ تا ۶/۴ درصد، افراد دچار IFG و IGT گروه‌های یکسانی نیستند اما افراد این گروه‌ها همگی در معرض خطر بالاتر پیشرفت به سمت دیابت نوع ۲ و خطر بالاتر ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی هستند و باید به آنها در خصوص راه‌های کاهش این خطرات

1- impaired glucose tolerance  
2- increased risk of diabetes  
3- intermediate Hyperglycemia



**شکل ۴-۴۱۷** تنظیم هموستاز گلوکز. اندام‌های نشان داده شده در تولید، مصرف و ذخیره گلوکز دخیل هستند. برای اطلاع از نحوه ارتباط آنها (پیکان‌ها) به متن مراجعه کنید. این ارتباطات می‌تواند هورمونی یا عصبی باشد.

## تنظیم هموستاز گلوکز

### نمای کلی تنظیم هموستاز گلوکز

هومئوستاز گلوکز، بازتاب تعادل دقیقی است که بین تولید گلوکز به وسیله کبد و جذب و مصرف گلوکز در قسمتهای محیطی بدن وجود دارد. انسولین مهم‌ترین عامل تنظیم‌کننده این تعادل متابولیک است، ولی دروندادهای عصبی، علایم متابولیک، و سایر هورمون‌ها (مثل گلوکاگن) سبب کنترل جامع‌تر تأمین و مصرف گلوکز می‌شود (**شکل ۴-۴۱۷ را ببینید**). اندام‌هایی که میزان قند و لیپید را تنظیم می‌کنند، از طریق مکانیسم‌های عصبی و هورمونی به کمک تولید آدیپوکین‌ها، میوکین‌ها و متابولیت‌هایی که بر کبد تأثیر می‌گذارند، با بافت چربی و عضلانی ارتباط برقرار می‌کنند. در حالت ناشتا، پایین بودن سطح انسولین باعث افزایش تولید گلوکز از طریق تشدید گلوکونئوژنز و گلیکوکژنولیز در کبد شده و برداشت گلوکز در بافتهای حساس به انسولین (عضله اسکلتی و چربی) را کاهش می‌دهد و از این طریق، سبب تقویت جابجایی پیش‌سازهای ذخیره شده، نظیر اسیدهای آمینه و اسیدهای چرب آزاد (لیپولیز) می‌گردد. گلوکاگن، که بوسیله

### جدول ۳-۴۱۷ عوامل خطر دیابت شیرین نوع 2

- سابقه خانوادگی دیابت (ابتلا به دیابت نوع 2 در والدین یا خواهر و برادران بیمار)
- چاقی ( $BMI \leq 25 kg/m^2$  یا میزان معادل آن در قومیت‌های مختلف که اضافه وزن تعریف می‌شود)
- بی‌تحریکی فیزیکی
- نژاد / قومیت (مثل سیاه‌پوستان آمریکا، اهالی آمریکای لاتین، بومیان آمریکا، آمریکائیان آسیایی‌تبار، اهالی جزایر اقیانوس آرام)
- سابقه تشخیص IFG یا IGT یا  $HbA_{1C}$  بین ۵/۷ تا ۶/۴ درصد
- سابقه GDM یا تولد یک نوزاد با وزن بیشتر از ۹lbs (۴kg)
- هیپرتانسیون (فشارخون  $\leq 140/90 mmHg$ )
- سطح کلسترول  $HDL > 0.9 mmol/L$  و  $0.25 mg/dL$  یا سطح تری‌گلیسرید  $< 2.82 mmol/L$  ( $250 mg/dL$ )
- سندرم تخمدان پلی‌کیستیک یا آکانتوز نیگریکانس
- سابقه بیماری قلبی - عروقی

اختصارات: BMI: شاخص توده بدنی؛ GDM: دیابت شیرین بارداری

نوع 2 ممکن است سیر طبیعی این بیماری را به نحو مطلوبی تغییر دهد؛ تشخیص پیش دیابت باید موجب تشویق به پیشگیری از دیابت شود. انجمن دیابت آمریکا (ADA) توصیه می‌کند که آزمایشات بیماریابی برای تمام افراد بالای ۴۵ سال هر ۳ سال یکبار، و برای تمام افرادی که اضافه وزن دارند [ شاخص جرم بدن (BMI) بیشتر از  $25 kg/m^2$  یا میزان معادل آن در قومیت‌های مختلف که اضافه وزن تعریف می‌شود ] و همچنین یک عامل خطرساز دیگر برای دیابت دارند (**جدول ۳-۴۱۷**) از سنین پایین‌تر انجام شوند. برخلاف دیابت شیرین نوع 2، بندرت اتفاق می‌افتد که فردی قبل از تشخیص دیابت شیرین نوع 1 یک دوره هیپرگلیسمی طولانی‌مدت و بدون علامت داشته باشد. به زودی امکان استفاده از چند نشانگر ایمونولوژیک برای تشخیص دیابت شیرین نوع 1 فراهم خواهد شد (که در ادامه شرح داده می‌شود)، ولی استفاده از آنها در حال حاضر خارج از کارآزمایی‌های بالینی توصیه نمی‌شود، مگر اینکه مداخلات سودمند بالینی ابداع شوند که به کمک آنها بتوان افراد پرخطر در معرض ابتلا به دیابت شیرین نوع 1 را شناسایی کرد.

که یک پپتید ۳۷ اسید آمینه‌ای است، نیز ترشح می‌کنند. نقش IAPP در فیزیولوژی طبیعی کاملاً تعریف نشده، ولی یکی از اجزای اصلی تشکیل‌دهنده فیبریل‌های آمیلوئید است که در جزایر پانکراس بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ یافت می‌شود؛ آنالوگ این پلی‌پپتید را گاه برای درمان هر دو نوع دیابت شیرین ۱ و ۲ بکار می‌برند. در حال حاضر انسولین انسانی به کمک فن‌آوری DNA نو ترکیب ساخته می‌شود؛ ایجاد تغییرات ساختمانی در یک یا چند اسید آمینه این نوع انسولینها به تعدیل خصوصیات فیزیکی و فارماکولوژیک آنها کمک می‌کند (فصل ۴۱۸).

### ترشح انسولین

گلوکز اصلی‌ترین تنظیم‌کننده ترشح انسولین از سلول‌های بتای پانکراس است، ولی اسیدهای آمینه، کتونها، مواد غذایی مختلف، پپتیدهای گوارشی، و نوروترانسمیترها نیز بر ترشح انسولین مؤثر هستند. اگر میزان گلوکز بیشتر از  $3.9 \text{ mmol/L}$  ( $70 \text{ mg/dL}$ ) باشد، سنتز انسولین تحریک می‌شود؛ این تحریک عمدتاً به واسطه افزایش ترجمه پروتئین و پردازش آن، صورت می‌گیرد. اثر تحریکی گلوکز بر ترشح انسولین با انتقال گلوکز به‌داخل سلول‌های بتا به‌وسیله انتقال‌دهنده‌های تسهیلی گلوکز شروع می‌شود (شکل ۵-۴۱۷). فسفریلاسیون گلوکز به‌وسیله گلوکوکیناز، مرحله محدودکننده سرعت در این روند است و ترشح انسولین به واسطه تحریک گلوکز را کنترل می‌نماید. در ادامه متابولیسم گلوکز ۶- فسفات از طریق گلیکولیز، ATP تولید می‌شود که فعالیت یک کانال پتاسیمی حساس به ATP را مهار می‌کند. این کانال، متشکل از دو پروتئین مجزا است: یکی از آنها جایگاه اتصال بعضی از داروهای خوراکی پایین‌آورنده قند خون می‌باشد (مثل سولفونیل اوره‌ها، مگلیتینیدها)؛ قسمت دیگر یک کانال پروتئینی  $\text{Kir6.2}$  ( $\text{K}^+$ ) است که به‌صورت مستقیم در جهت داخل سلول قرار گرفته است. مهار این کانال  $\text{K}^+$  باعث دیپلاریزاسیون غشای سلول بتا، باز شدن کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ (و در نتیجه جریان یافتن کلسیم به‌داخل سلول)، و تحریک ترشح انسولین می‌گردد. بررسی الگوی ترشح انسولین نشان می‌دهد که این هورمون به صورت

سلول‌های آلفای پانکراس و هنگامی که سطح گلوکز یا انسولین خون پایین است ترشح می‌شود، گلیکوزنولیز و گلوکونئولیز توسط کبد و مدولای کلیه را تحریک می‌کند (فصل ۴۲۰). پس از مصرف غذا، بار گلوکز وارد شده به بدن سبب تحریک افزایش انسولین و افت گلوکاگن می‌شود، و لذا فرآیندهای ذکر شده را معکوس می‌نماید. انسولین یک هورمون آنابولیک است و ذخیره‌سازی کربوهیدرات‌ها و چربی و سنتز پروتئین را تقویت می‌کند. قسمت اعظم گلوکزی که پس از مصرف غذا وارد بدن شده است به واسطه اثر انسولین به‌وسیله عضلات اسکلتی جذب می‌شود. سایر بافتها، و مهم‌تر از همه مغز، از گلوکز به‌صورت غیروابسته به انسولین استفاده می‌کنند. فاکتورهای مترشحه از سلول‌های عضله اسکلتی (irisin)، آدیپوسیت‌ها (لپتین، رزیستین، آدیپونکتین و غیره) و استخوان نیز بر هومئوستاز گلوکز تأثیر می‌گذارند.

### بیوسنتز انسولین

انسولین در سلول‌های بتای جزایر لوزالمعده تولید می‌شود. این هورمون در ابتدا به‌صورت یک پیش‌ساز پلی‌پپتیدی تک رشته‌ای ساخته می‌شود که مرکب از ۸۶ اسید آمینه بوده و پره‌پروانسولین نام دارد. در مرحله پروتئولیتیک بعدی، پپتید علامتی انتهای آمینوی این ماده جدا شده و پرو انسولین بوجود می‌آید. ساختمان پروانسولین شبیه به فاکتورهای رشد شبه‌انسولینی I و II است که به‌صورت ضعیفی به گیرنده انسولین متصل می‌شوند. با جدا شدن یک قطعه داخلی ۳۱ اسید آمینه‌ای از پروانسولین، پپتید C و زنجیره‌های A (۲۱ اسید آمینه) و B (۳۰ اسید آمینه) انسولین بوجود می‌آیند. زنجیره‌های A و B به وسیله پیوندهای دی‌سولفید به هم متصل شده‌اند. مولکول انسولین بالغ و پپتید C همراه با یکدیگر در داخل گرانول‌های ترشحی ذخیره شده و سپس از سلول‌های بتا ترشح می‌گردند. از آنجا که پپتید C در مقایسه با انسولین، آهسته‌تر پاکسازی می‌شود، می‌توان از آن به‌عنوان نشانگر مناسبی برای ترشح انسولین استفاده کرد. با اندازه‌گیری این پپتید همچنین می‌توان برای ارزیابی هیپوگلیسمی، به منشاء درونزاد یا برونزاد انسولین پی برد (فصل‌های ۴۲۰ و ۱۱۳). سلول‌های بتای پانکراس، همراه انسولین، پلی‌پپتید آمیلوئید جزیره‌ای<sup>۱</sup> (IAPP) یا آمیلین<sup>۲</sup> را،

1- islet amyloid polypeptide

2- amylin



انسولین می‌شوند.

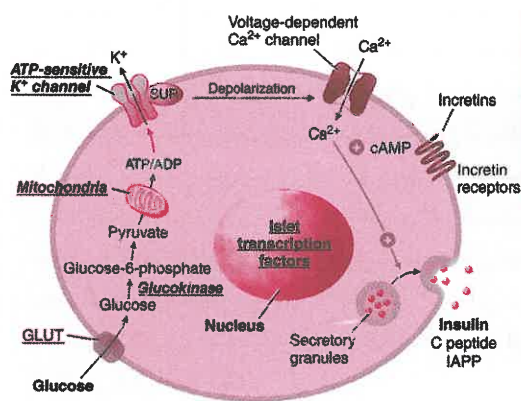
### عملکرد انسولین

پس از ترشح انسولین به‌داخل سیستم وریدی باب، تقریباً ۵۰٪ آن به‌وسیله کبد برداشته و تخریب می‌شود. انسولینی که از کبد عبور می‌کند وارد گردش خون سیستمیک شده، به گیرنده‌های خود در نقاط هدف متصل می‌شود. اتصال انسولین به این گیرنده، فعالیت تیروزین کیناز ذاتی<sup>۲</sup> آن را تحریک کرده و سبب اتوفسفریلاسیون گیرنده و فراخوانی مولکول‌های علامت دهنده<sup>۳</sup> داخل سلولی، نظیر سوبستراهای گیرنده انسولین<sup>۴</sup> (IRS) می‌شود. IRS و نیز سایر پروتئین‌های تطبیقی<sup>۵</sup>، زنجیره پیچیده‌ای از واکنشهای فسفریلاسیون و دفسفریلاسیون را شروع می‌کنند که در نهایت منجر به بروز اثرات گسترده متابولیک و میتوژنیک انسولین می‌گردند. به‌عنوان مثال، فعال شدن مسیر فسفاتیدیل اینوزیتول ۳-کیناز (PI-3) کیناز (سبب تحریک جابجایی انتقال دهنده‌های گلوکز (مثل GLUT4) به سطح سلول می‌شود؛ این روند برای جذب گلوکز به‌وسیله عضلات اسکلتی و بافت چربی اهمیت زیادی دارد. فعال شدن سایر مسیرهای ارسال پیام از طریق گیرنده انسولین، سبب القای سنتز گلیکوژن، سنتز پروتئین، سنتز لیپیدها، و تنظیم ژنهای مختلف در سلول‌های پاسخ دهنده به انسولین می‌شود.

### بیماری‌های

#### دیابت شیرین نوع 1

دیابت شیرین (DM) نوع 1 در نتیجه تعامل میان عوامل ژنتیکی، محیطی، و ایمونولوژیکی بوجود می‌آید که در نهایت سبب تخریب سلول‌های بتای پانکراس و کمبود انسولین می‌شوند. گرچه دیابت نوع 1 می‌تواند در هر سنی بروز کند اما بیشتر موارد آن پیش از ۲۰ سالگی رخ می‌دهند. به دلایل نامعلوم در کل جهان میزان دیابت نوع 1، سالانه ۳ تا ۴ درصد افزایش می‌یابد. دیابت شیرین نوع 1 در نتیجه تخریب خودایمنی سلول‌های بتا رخ می‌دهد، و در اکثر (ولی نه در



**شکل ۵-۴۱۷** مکانیسم ترشح انسولین به واسطه گلوکز و اختلالات آن در دیابت. گلوکز و سایر مواد مغذی، ترشح انسولین را توسط سلول‌های بتای پانکراس تنظیم می‌کنند. گلوکز به‌وسیله ناقل گلوکز (GLUT2) در جوندگان، GLUT1 و / یا GLUT2 در انسان) انتقال داده می‌شود؛ متابولیسم بعدی گلوکز به‌وسیله سلول‌های بتا، فعالیت کانال‌های یونی را تغییر می‌دهد و در نتیجه باعث ترشح انسولین می‌گردد. گیرنده SUR محل اتصال داروهای محرک ترشح انسولین است. بروز جهش در روندها یا پروتئین‌هایی که زیر آنها خط کشیده شده است یکی از علل ابتلا به دیابت تک‌ژنی است. SUR=گیرنده سولفونیل اوره؛ ATP=آدنوزین تری‌فسفات؛ ADP=آدنوزین دی‌فسفات؛ cAMP، آدنوزین منوفسفات حلقوی؛ IAPP، پلی‌پپتید آمیلوئید جزایر یا آمیلین.

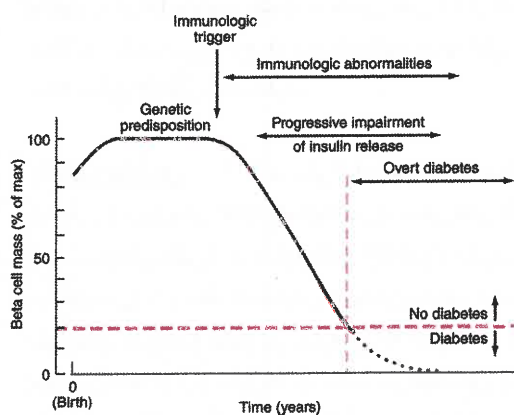
ضربانی آزاد می‌شود، به این شکل که حدوداً هر ۱۰ دقیقه، مقادیر اندکی از آن بصورت فورانی ترشح می‌شود، و تقریباً هر ۸۰ تا ۱۵۰ دقیقه، این فوران با شدت و دامنه بیشتری رخ می‌دهد. اینکرتین‌ها<sup>۱</sup> از سلول‌های نورواندوکراین دستگاه گوارش و متعاقب خوردن غذا آزاد می‌شوند و ترشح انسولین به واسطه تحریک گلوکز را تقویت، و ترشح گلوکاگن را سرکوب می‌نمایند. پپتید شبه گلوکاگن 1 (GLP-1)، قویترین اینکرتین است و از سلول‌های L در روده باریک آزاد می‌شود؛ GLP-1 فقط هنگامی ترشح انسولین را تحریک می‌کند که گلوکز خون بالاتر از سطح ناشتا باشد. آنالوگ‌های اینکرتین، آنالوگ‌های اینکرتین یا داروهایی که مدت فعالیت GLP-1 درون‌زاد را افزایش می‌دهند، موجب افزایش ترشح

- |                        |                                |
|------------------------|--------------------------------|
| 1- incretins           | 2- intrinsic tyrosine kinase   |
| 3- signaling molecules | 4- insulin receptor substrates |
| 5- Adaptor proteins    |                                |

شروع شده و به واسطه یک مولکول اختصاصی سلول بتا تداوم پیدا می‌کند. در اکثر افراد، نشانگرهای ایمونولوژیک پس از واقعه شروع‌کننده و قبل از اینکه دیابت از نظر بالینی آشکار شود ظاهر می‌گردند. سپس حجم سلول‌های بتا به تدریج کاهش یافته و ترشح انسولین به شکل پیش رونده‌ای مختل می‌شود، ولی تحمل طبیعی گلوکز حفظ می‌شود. سرعت کاهش حجم سلول‌های بتا در میان افراد مختلف تفاوت‌های زیادی نشان می‌دهد، به شکلی که بعضی از بیماران به سرعت به طرف دیابت بالینی پیش می‌روند و برخی نیز آهسته‌تر به این سمت سیر می‌کنند. تا زمانی که قسمت اعظم سلول‌های بتا تخریب نشده باشند (۷۰ تا ۸۰٪) ویژگی‌های دیابت آشکار نمی‌شوند. در این مرحله هنوز بقایای سلول‌های بتای دارای عملکرد وجود دارند ولی تعداد آنها برای حفظ تحمل گلوکز کافی نیست. وقایعی که سبب تبدیل حالت عدم تحمل گلوکز به دیابت آشکار می‌شوند غالباً با افزایش نیاز به انسولین همراه هستند، چنانکه این حالت در زمان بلوغ یا هنگام بروز عفونت‌ها رخ می‌دهد. به دنبال اولین تظاهر بالینی دیابت شیرین نوع ۱، ممکن است یک دوره «ماه عسل» وجود داشته باشد که در طی آن می‌توان با حداقل دوز انسولین، و یا بندرت بدون نیاز به انسولین، قند خون را کنترل نمود. با این حال این دوره زودگذر تولید انسولین داخلی به وسیله بقایای سلول‌های بتا به سرعت سپری شده و فرد کاملاً دچار کمبود انسولین می‌شود. برخی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ درازمدت، مقدار کمی انسولین تولید می‌کنند (با تولید پپتید C مشخص می‌شود) و در نمونه اتوپسی گرفته شده از پانکراس برخی افراد که بیش از ۵۰ سال به دیابت نوع ۱ مبتلا بوده‌اند نیز سلول‌های انسولین مثبت یافت می‌شود.

### ملاحظات ژنتیکی

ژنهای متعددی در ایجاد زمینه ژنتیکی ابتلا به دیابت شیرین نوع ۱ نقش دارند. میزان هماهنگی دیابت شیرین نوع ۱ در دوقلوهای یکسان بین ۴۰ تا ۶۰ درصد متغیر است؛ این مسأله نشان می‌دهد که عوامل تعیین‌کننده دیگری نیز در ابتلا به دیابت نقش دارند. عمده‌ترین ژن تعیین‌کننده استعداد ابتلا به دیابت شیرین نوع ۱، در ناحیه HLA کروموزوم ۶ واقع شده است.



**شکل ۶-۴۱۷** الگوی زمانی بروز دیابت نوع ۱. افرادی که دارای استعداد ژنتیکی هستند در معرض یک محرک ایمونولوژیک قرار می‌گیرند که یک روند خود ایمنی را شروع کرده و سبب کاهش تدریجی توده سلول‌های بتا می‌شود. سرعت کاهش توده سلول‌های بتا در افراد مختلف یکسان نیست و ممکن است مداوم نباشد. این اختلال پیش‌رونده در ترشح انسولین هنگامی که تقریباً ۸۰٪ توده سلول‌های بتا تخریب شوند سبب بروز دیابت می‌شود. یک دوره «ماه عسل» ممکن است در یک یا دو سال ابتدایی شروع دیابت وجود داشته باشد که با کاهش نیاز به انسولین همراه است.

همه مبتلایان، شواهد خودایمنی بر ضد سلول‌های جزیره‌ای مشاهده می‌شود. برخی از افرادی که فنوتیپ بالینی دیابت شیرین نوع ۱ را دارند، فاقد نشانگرهای ایمونولوژیک حاکی از فرآیند خودایمنی بر ضد سلول‌های بتا و شاخص‌های ژنتیکی دیابت نوع ۱ هستند. تصور می‌شود که این افراد، از طریق مکانیسم‌های ناشناخته و غیرایمنی، به کمبود انسولین دچار می‌شوند و مستعد ابتلا به کتوز هستند؛ بسیاری از این افراد، از تبار سیاهپوستان آمریکا یا آسیایی هستند. بروز تدریجی دیابت شیرین نوع ۱ به صورت شماتیک و به شکل تابعی از توده سلول‌های بتا در **شکل ۶-۴۱۷** نشان داده شده است. در افرادی که استعداد ژنتیکی برای ابتلا به این بیماری دارند، حجم سلول‌های بتا در بدو تولد طبیعی است؛ ولی به دلیل تخریب خود ایمنی که طی ماه‌ها تا سال‌ها رخ می‌دهد، این سلول‌ها به تدریج از بین می‌روند. تصور می‌شود که این روند خود ایمنی به وسیله یک عامل تحریکی عفونی یا محیطی

هاپلوتیپ HLA مشترک باشد). به همین دلیل، اکثر افراد مبتلا به دیابت شیرین نوع 1، هیچ خویشاوند درجه اولی که مبتلا به این اختلال باشد ندارند.

**پاتوفیزیولوژی** با اینکه سایر انواع سلول‌های جزایر پانکراس [سلول‌های آلفا (مولد گلوکاگن)، سلول‌های دلتا (مولد سوماتوستاتین)، یا سلول‌های PP (مولد پلی‌پپتید پانکراسی)] از نظر عملکردی و جنین‌شناختی مشابه سلول‌های بتا بوده و بیشتر پروتئین‌هایی که سلول‌های بتا تولید می‌کنند، در این سلول‌ها نیز تولید می‌شود، ولی این سلول‌ها به شکل غیرقابل توجهی از آسیب روند خود ایمنی محفوظ می‌مانند. از نظر پاتولوژی، جزایر پانکراس با لنفوسیت‌ها ارتشاح می‌یابند (طی روندی که اصطلاحاً انسولیت<sup>۱</sup> نامیده می‌شود). پس از اینکه سلول‌های بتا تخریب شدند، روند التهابی فروکش کرده، جزایر پانکراس دچار آتروفی می‌شوند. مطالعاتی که بر روی روند خودایمنی در انسان و مدل‌های حیوانی مبتلا به دیابت شیرین نوع 1 (موش NOD و موش صحرایی BB) انجام شده است، ناهنجاری‌های زیر را در هر دو شاخهٔ هومورال و سلولی سیستم ایمنی نشان داده است: (۱) اتو آنتی‌بادی‌های ضد سلول‌های جزایر پانکراس؛ (۲) وجود لنفوسیت‌های فعال شده در جزایر پانکراس، غدد لنفاوی اطراف پانکراس، و جریان خون سیستمیک؛ (۳) وجود لنفوسیت‌های T که در صورت تحریک با پروتئین‌های جزیره‌ای، تکثیر می‌شوند؛ و (۴) آزادسازی سیتوکین‌ها در خلال انسولیت. به نظر می‌رسد که سلول‌های بتا به‌ویژه به اثرات سمی بعضی از سیتوکین‌ها (فاکتور نکروز تومور آلفا [TNFα]، اینترفرون گاما، و اینترلوکین 1) حساس هستند. مکانیسم‌های دقیق مسئول مرگ سلول‌های بتا شناخته نشده‌اند، ولی ممکن است تشکیل متابولیت‌های نیتریک اکساید، آپوپتوز، و سمیت سلولی مستقیم سلول‌های CD8<sup>+</sup> T در این روند نقش داشته باشند. تخریب جزایر به واسطه لنفوسیت‌های T صورت می‌گیرد و اتوآنتی‌بادی‌های جزیره‌ای در این روند نقشی ندارند، چون این آنتی‌بادی‌ها عموماً با سطح سلول‌های جزیره‌ای واکنش نشان نمی‌دهند و نیز قادر به انتقال دیابت شیرین به حیوانات نمی‌باشند. سرکوب فرآیند خودایمنی در هنگام تشخیص

گوناگونی کمپلکس HLA، مسئول ۴۰ تا ۵۰٪ خطر ژنتیکی ابتلا به دیابت شیرین نوع 1 است. این ناحیه حاوی ژن‌هایی است که مولکول‌های MHC کلاس II را کدگذاری می‌کنند؛ مولکول‌های مذکور آنتی‌ژنها را به سلول‌های T کمک‌کننده معرفی کرده و به این ترتیب در شروع پاسخ ایمنی نقش دارند (فصل ۳۷۳e). توانایی مولکول‌های MHC کلاس II برای معرفی آنتی‌ژنها، به ترکیب اسیدهای آمینه مکان‌های متصل‌شونده به آنتی‌ژن در آنها بستگی دارد. جایگزینی اسیدهای آمینه می‌تواند بر خصوصیت پاسخ ایمنی مؤثر باشد؛ این مسأله با تغییر میزان تمایل اتصال آنتی‌ژن‌های مختلف به مولکول‌های کلاس II انجام می‌شود.

در اکثر افراد مبتلا به دیابت شیرین نوع 1، هاپلوتیپ HLADR3 و/یا DR4 وجود دارد. بررسی ژنوتیپی پیشرفته لکوسهای HLA نشان داده است که هاپلوتیپ‌های DQA1\*0301، DQB1\*0302، و DQB1\*0201، قوی‌ترین همراهی را با دیابت شیرین نوع 1 دارند. این هاپلوتیپ‌ها در ۴۰٪ کودکان مبتلا به دیابت شیرین نوع 1 دیده می‌شوند، درحالی‌که شیوع آنها در میان جمعیت عادی ایالات متحده ۲٪ است. با این وجود، اکثر افرادی که هاپلوتیپ‌های مستعدکننده ابتلا به دیابت را دارند، به این بیماری دچار نمی‌شوند.

علاوه بر همراهی با مولکول‌های MHC کلاس II، مطالعات صورت گرفته در رابطه با ژنوم نشان داده‌اند که حداقل ۲۰ لکوس ژنتیکی دیگر نیز در استعداد ابتلا به دیابت شیرین نوع 1 نقش دارند (پلی‌مورفیسم در ناحیه پروموتور ژن انسولین، ژن CTLA4، گیرنده اینترلوکین ۲، CTLA4، و PTPN22 و سایرین). ژن‌هایی نیز وجود دارند که سبب ایجاد حفاظت در مقابل بروز این بیماری می‌شوند. هاپلوتیپ DQA1\*0102، DQB1\*0602 در میان افراد مبتلا به دیابت شیرین نوع 1 بسیار به‌ندرت دیده می‌شود (کمتر از ۱٪ موارد) و به نظر می‌رسد که سبب محافظت در برابر ابتلا به دیابت شیرین نوع 1 می‌گردد.

اگرچه خطر بروز دیابت شیرین نوع 1 در بستگان افراد مبتلا به این بیماری ۱۰ برابر افزایش پیدا می‌کند، ولی این خطر بطور نسبی کم است؛ اگر یکی از والدین به دیابت نوع 1 مبتلا باشد، این خطر ۳-۴٪ و اگر یکی از خواهر و برادرها مبتلا باشد، این خطر ۱۵-۵٪ خواهد بود (بسته به اینکه کدام

اختلال ترشح انسولین در تست وریدی تحمل گلوکز، می‌توان پیش‌بینی کرد که ظرف مدت ۵ سال بیشتر از ۵۰٪ خطر ابتلا به دیابت شیرین نوع 1 وجود خواهد داشت. در حال حاضر اندازه‌گیری اتوانتی‌بادیهای ICAs در افراد غیردیابتی عمدتاً به‌عنوان یک وسیله تحقیقاتی بکار می‌روند؛ این مسأله به علت این است که هنوز درمان ثابت شده‌ای برای پیش‌گیری از بروز یا پیشرفت دیابت شیرین نوع 1 وجود ندارد.

**عوامل محیطی** عوامل محیطی متعددی در شروع روند خود ایمنی در افرادی که از نظر ژنتیکی مستعد ابتلا به این بیماری هستند مؤثر دانسته شده‌اند؛ با این حال هیچ کدام از این عوامل به‌طور قطع با دیابت ارتباط داده نشده‌اند. تشخیص عامل شروع‌کننده محیطی ساده نیست، چون این مسأله ممکن است چند سال قبل از شروع دیابت شیرین رخ داده باشد (شکل ۶-۴۱۷ را ببینید). عوامل احتمالی شروع‌کننده محیطی عبارت‌اند از: ویروس‌ها (بیش از همه ویروس‌های کوکساکسی و سرخچه و آنترروپروس‌ها)، پروتئین‌های شیر گاو، و ترکیبات نیتروزاوره. توجه به ارتباط بین میکروبیوم و ابتلا به دیابت نوع ۱ در حال افزایش است (فصل ۸۶ع).

**پیش‌گیری از دیابت شیرین نوع 1** برخی از مداخلات توانسته‌اند از بروز دیابت در نمونه‌های حیوانی جلوگیری نمایند. هیچ یک از این مداخلات موفقیتی در جلوگیری از دیابت نوع ۱ در انسان نداشته است. برای مثال «کارآزمایی پیش‌گیری از دیابت نوع 1» به این نتیجه رسید که با تجویز انسولین (وریدی یا خوراکی) به افرادی که در معرض خطر زیادی برای ابتلا به دیابت شیرین نوع 1 قرار دارند، نمی‌توان از بروز دیابت شیرین نوع 1 جلوگیری کرد. تحقیقات بالینی در این حوزه به شدت فعال می‌باشد.

## دیابت شیرین نوع 2

مهم‌ترین اختلالی که در بروز دیابت شیرین نوع 2 نقش دارد، مقاومت به انسولین و ترشح غیرطبیعی انسولین است. با اینکه در مورد نقص اولیه این بیماری اختلاف نظر وجود دارد، ولی اکثر مطالعات این مسأله را تأیید می‌کنند که

دیابت، عمدتاً تأثیری در کاهش سرعت تخریب سلول‌های بتا نداشته یا تأثیر آن اندک است.

مولکول‌های جزیره‌ای پانکراس که هدف روند خود ایمنی قرار می‌گیرند عبارت‌اند از: انسولین، گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز (GAD: آنزیم بیوسنتز ناقل عصبی GABA)، ICA-512/IA-2 (که هومولوگ تیروزین فسفاتاز است)، و یک انتقال‌دهنده روی ویژه سلول بتا (ZnT-8). اکثر اتوانتی‌ژنها، مختص سلول‌های بتا نیستند؛ مسأله فوق این پرسش را مطرح می‌کند که چرا سلول‌های بتا به‌صورت انتخاب شده‌ای تخریب می‌شوند. بر طبق تئوریهای موجود، روند خود ایمنی در جهت یکی از مولکول‌های سلول‌های بتا شروع شده و سپس به سایر مولکول‌های جزیره‌ای گسترش پیدا می‌کند؛ به همین جهت است که سلول‌های بتا را تخریب کرده و یک سری اتوانتی‌ژنهای ثانویه به وجود می‌آورد. سلول‌های بتای افرادی که به دیابت شیرین نوع 1 مبتلا می‌شوند، با سلول‌های بتای افراد عادی تفاوتی ندارند، چون جزایر پیوند شده به این بیماران (از دوقلوهایی که از نظر ژنتیکی همسان هستند) نیز با عود روند خود ایمنی موجود در دیابت شیرین نوع 1 تخریب می‌شوند.

## نشانه‌های ایمونولوژیک اتوانتی‌بادیهای سلول

جزیره‌ای (ICAs) ترکیبی از چند آنتی‌بادی مختلف هستند که مولکول‌های جزایر پانکراس را هدف قرار می‌دهند (از جمله GAD، انسولین، IA-2/ICA-512 و ZnT-8) و به‌عنوان نشانگر روند خود ایمنی در دیابت شیرین نوع 1 بکار می‌روند. روشهای سنجش اتوانتی‌بادی GAD-65 به بازار مصرف ارائه شده‌اند. انجام آزمایشات مربوط به ICAs می‌تواند به طبقه‌بندی نوع دیابت شیرین و تعیین نوع 1 و نیز تشخیص افراد غیردیابتی که در معرض خطر ابتلا به دیابت شیرین نوع 1 هستند کمک نماید. اتوانتی‌بادیهای ICAs در اکثر افراد مبتلا به دیابت شیرین نوع 1 تازه شروع شده (بیش از ۸۵٪ موارد)، در اقلیت قابل‌ملاحظه‌ای از افراد مبتلا به دیابت شیرین نوع 2 تازه تشخیص داده شده (۵ تا ۱۰٪ موارد)، و نیز گاهی در افرادی که دچار GDM هستند (کمتر از ۵٪ موارد) دیده می‌شوند. ICAs همچنین در ۳ تا ۴٪ بستگان درجه اول بیماران مبتلا به دیابت شیرین نوع 1 وجود دارند. در صورت وجود این اتوانتی‌بادیها به همراه



کل ژنوم، چند ژن را شناسایی کرده است که حامل خطر نسبتاً اندکی برای ابتلا به دیابت شیرین نوع 2 هستند (بیشتر از ۷۰ ژن، هر یک با خطر نسبی ۱/۰۶ تا ۱/۵). بارزترین آنها، گونه‌ای از ژن شبه فاکتور 7 نسخه‌برداری است، که در تعدادی از جمعیت‌ها، ارتباط آن با دیابت نوع 2 مشخص شده است، و در یکی از جمعیت‌هایی که با خطر بالای ابتلا به دیابت مواجه بودند، ارتباط آن با اختلال تحمل گلوکز مشخص شد. همچنین، گوناگونی ژنتیکی مرتبط با دیابت نوع 2، در ژنهای کدکننده گیرنده  $\gamma$  فعال شده با تکثیر کننده‌های پراکسی‌زوم، کانال پتاسیم با جریان یک‌طرفه به سمت داخل که در سلول‌های بتا بیان می‌شود، ناقل روی IRS و Calpain 10 نیز یافت شده‌اند. مکانیسم‌های افزایش استعداد ابتلا به دیابت نوع 2 به واسطه این تغییرات ژنتیکی، معلوم نشده‌اند، ولی می‌توان پیش‌بینی کرد که بیشتر آنها سبب تغییر عملکرد یا تکامل سلول‌های جزیره یا ترشح انسولین می‌شوند. با اینکه حساسیت ژنتیکی نسبت به دیابت شیرین نوع 2 فعلاً در دست بررسی است (برآورد می‌شود تاکنون کمتر از ۱۰٪ از عوامل خطر ساز ژنتیکی با بررسی لوکوس‌های ژنی یافت شده‌اند)، هنوز نمی‌توان از مجموعه لوکوس‌های ژنتیکی موجود و شناخته شده جهت پیش‌بینی ابتلا به دیابت نوع 2 استفاده نمود.

**پاتوفیزیولوژی** دیابت شیرین نوع 2 با اختلال ترشح انسولین، مقاومت به انسولین، تولید بیش از حد گلوکز به وسیله کبد، و متابولیسم غیرطبیعی چربی مشخص می‌گردد. چاقی، به‌ویژه از نوع احشایی یا مرکزی (که با نسبت لگن به کمر<sup>۱</sup> مشخص می‌شود) در دیابت شیرین نوع 2 بسیار شایع است (۸۰٪ یا بیشتر چاق هستند). در مراحل اولیه این بیماری علی‌رغم مقاومت به انسولین، تحمل گلوکز تقریباً در حد طبیعی باقی می‌ماند، چون سلول‌های بتای پانکراس با افزایش تولید انسولین این مشکل را جبران می‌نمایند (**شکل ۷-۴۱۷**). با پیشرفت مقاومت به انسولین و هیپرانسولینمی جبرانی، جزایر پانکراس در برخی از افراد قادر به حفظ و تداوم حالت افزایش انسولین خون نخواهند بود. در این حالت IGT بروز می‌کند که با افزایش گلوکز پس از صرف غذا مشخص می‌گردد. کاهش بیشتر ترشح انسولین و افزایش تولید کبدی

مقاومت به انسولین بر اختلال ترشح آن تقدم دارد و نیز اینکه دیابت فقط وقتی بوجود می‌آید که ترشح انسولین ناکافی باشد. دیابت شیرین نوع 2 احتمالاً مجموعه‌ای از اختلالات را شامل می‌شود که فنوتیپ مشترک بین آنها، هیپرگلیسمی است. اکثر آگاهی‌کنونی ما (و آنچه در پایین شرح داده شده) از پاتوفیزیولوژی و ژنتیک این بیماری براساس مطالعات انجام شده روی افراد اروپایی تبار می‌باشد. اکنون به طور فزاینده‌ای مشخص می‌شود که دیابت شیرین در سایر گروه‌های قومیتی (آسیای، آفریقایی، آمریکای لاتین) پاتوفیزیولوژی متفاوت و ناشناخته‌ای دارد. به طور کلی، در کشورهای لاتین میزان مقاومت به انسولین بالاتر است و در کشورهای شرق و جنوب آسیا اختلال در فعالیت سلول‌های بتا بیشتر است، اما هر دو نقص در هر دو جمعیت ذکر شده وجود دارد. مردم جنوب و شرق آسیا در سن و BMI پایین‌تر به دیابت نوع 2 مبتلا می‌شوند. در برخی از این گروه‌ها، دیابت شیرین مستعد بروز کتوز (غالباً در افراد چاق) یا مقاوم به بروز کتوز (غالباً در افراد لاغر) دیده می‌شود.

### ملاحظات ژنتیکی

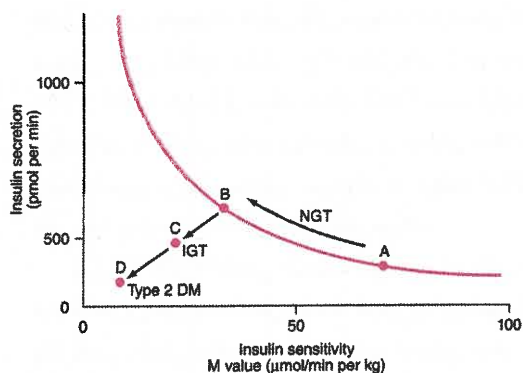
عوامل ژنتیکی نقش مهمی در بروز دیابت شیرین نوع 2 دارند. میزان هماهنگی دیابت شیرین نوع 2 در دو قلمروهای یکسان بین ۷۰ تا ۹۰٪ است. افرادی که یکی از والدین آنها به دیابت شیرین نوع 2 مبتلا است در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به دیابت قرار دارند؛ و اگر والدین هر دو به دیابت شیرین نوع 2 مبتلا باشند، خطر بروز این بیماری در فرزندان آنها به ۴۰٪ می‌رسد. مقاومت به انسولین، که به‌صورت کاهش مصرف گلوکز در عضلات اسکلتی نمایان می‌شود، در بسیاری از خویشاوندان درجه اول غیردیابتی افراد مبتلا به دیابت شیرین نوع 2 وجود دارد. این بیماری، چند ژنی و چند عاملی است، چون علاوه بر استعداد ژنتیکی، عوامل محیطی (نظیر چاقی، تغذیه، و فعالیت فیزیکی) نیز بر فنوتیپ این بیماری مؤثرند. محیط داخل رحم نیز مؤثر است و هر یک از کاهش یا افزایش وزن نوزاد در هنگام تولد، خطر ابتلا به دیابت نوع در بزرگسالی را افزایش می‌دهد. ژنهایی که استعداد ابتلا به دیابت شیرین نوع 2 را افزایش می‌دهند بطور کامل شناخته نشده‌اند، ولی مطالعات جدید در مورد روابط در



گلوکز نشان می‌دهد (۳۰ تا ۶۰٪ کمتر از افراد طبیعی). مقاومت به انسولین سبب مختل شدن مصرف گلوکز در بافتهای حساس به انسولین و افزایش برون‌ده گلوکز کبدی می‌گردد؛ هر دو اثر مذکور در ایجاد هیپرگلیسمی نقش دارند. افزایش تولید گلوکز در کبد عمده‌تاً مسئول بالا رفتن سطوح FPG است، در حالی که کاهش مصرف محیطی گلوکز سبب هیپرگلیسمی پس از مصرف غذا می‌شود. در عضلات اسکلتی، مصرف غیراکسیداتیو گلوکز (تشکیل گلیکوژن) بیشتر مختل شده و متابولیسم اکسیداتیو آن از طریق گلیکولیز کمتر آسیب می‌بیند. متابولیسم گلوکز در بافتهای غیروابسته به انسولین در دیابت شیرین نوع ۲ تغییری نمی‌کند.

مکانیسم مولکولی دقیق مقاومت به انسولین در دیابت شیرین نوع ۲ هنوز روشن نشده است. سطح گیرنده‌های انسولین و فعالیت تیروزین کینازی در عضلات اسکلتی کاهش پیدا می‌کند، ولی این تغییرات به احتمال زیاد به دلیل هیپرانسولینمی رخ می‌دهند و یک نقص اولیه نیستند. بنابراین به نظر می‌رسد که نقائص پس از گیرنده در فسفریلاسیون / دفسفریلاسیون تنظیم شده به واسطه انسولین، نقش اصلی را در مقاومت به انسولین بازی می‌کنند. ناهنجاری‌ها عبارتند از: انباشته شدن لیپید درون میوسیت‌های اسکلتی، که می‌تواند فسفریلاسیون اکسیداتیو در میتوکندری را مختل کند و تولید ATP در میتوکندری به واسطه تحریک با انسولین را کاهش دهد. اختلال اکسیداسیون اسید چرب و تجمع لیپید درون میوسیت‌های اسکلتی می‌تواند سبب تولید شکلهای واکنشگر اکسیژن، نظیر پراکسیدهای لیپید، شود. جالب توجه است که تمامی مسیرهای انتقال پیام از طریق انسولین به اثرات آن مقاوم نیستند (مثلاً مسیرهایی که رشد و تمایز سلولی را کنترل می‌کنند و از مسیر پروتئین کیناز فعال شده به‌وسیله میتوژن استفاده می‌کنند). در نتیجه، هیپرانسولینمی ممکن است سبب افزایش اثرات انسولین در این مسیرها گردد و می‌تواند اختلالات مرتبط با دیابت نظیر آترواسکلروز را تسریع نماید.

چاقی همراه با دیابت شیرین نوع ۲ بویژه چاقی مرکزی یا احشایی، ظاهراً بخشی از فرآیند بیماری‌زایی این اختلال است (فصل ۴۱۵e) علاوه بر این ذخایر چربی سفید، امروزه می‌دانیم که انسان‌ها چربی قهوه‌ای نیز دارند که ظرفیت



شکل ۷-۴۱۷. تغییرات متابولیک در ضمن بروز دیابت

نوع ۲. در این نمودار رابطه ترشح انسولین و حساسیت به انسولین نشان داده شده است. به تدریج که مقاومت فرد به انسولین بیشتر می‌شود (با حرکت از نقطه A به B)، ترشح انسولین افزایش می‌یابد. ناتوانی در جبران این نقص از طریق افزایش ترشح انسولین، در ابتدا سبب اختلال تحمل گلوکز (IGT؛ نقطه C) و در نهایت دیابت نوع ۲ (نقطه D) می‌گردد. NGT: تحمل طبیعی گلوکز.

گلوکز، منجر به بروز دیابت آشکار همراه با هیپرگلیسمی ناشتا می‌گردد. در نهایت ممکن است نارسایی سلول‌های بتا رخ دهد. گرچه هم مقاومت به انسولین و هم نقص در ترشح انسولین در روند بیماری‌زایی دیابت نوع ۲ دخیل هستند، میزان نقش هر کدام در هر بیمار متفاوت است.

### ناهنجاری‌های متابولیک. متابولیسم غیرطبیعی عضله و

چربی مقاومت به انسولین، عبارتست از کاهش توانایی انسولین برای ایجاد اثرات خود در بافتهای هدف (به‌ویژه عضلات، کبد و چربی)، و یکی از ویژگیهای بارز دیابت شیرین نوع ۲ به شمار می‌رود که چاقی و استعداد ژنتیکی دلایل آن هستند. با این حال، این مقاومت نسبی است، چون وجود مقادیر بالاتر از حد طبیعی انسولین در گردش خون، گلوکز پلاسما را به حالت طبیعی برمی‌گرداند. در منحنی دوز-پاسخ انسولین یک جابجایی به سمت راست مشاهده می‌شود که نشان‌دهنده کاهش حساسیت، و نیز کاهش حداکثر پاسخ به انسولین می‌باشد، و نیز یک کاهش کلی در حداکثر مصرف

نظیر آرژنین، به صورت طبیعی باقی می ماند. اما به طور کلی در زمان شروع ابتلا به دیابت نوع ۲، سلول های بتا در حدود ۵۰٪ از فعالیت خود را از دست داده اند. اختلالات در فرآوری پروانسولین با افزایش ترشح پروانسولین در بیماران مبتلا به دیابت شیرین نوع ۲ مشخص می شوند. در نهایت اینکه، نقص ترشح انسولین به تدریج پیشرفت می کند.

دلیل (یا دلایل) کاهش ظرفیت ترشحی انسولین در دیابت شیرین نوع ۲ مشخص نیست. فرض بر این است که یک نقص ژنتیکی دیگر به جز مقاومت به انسولین منجر به نارسایی سلول بتا می گردد. توده سلول های بتا در افراد مبتلا به دیابت شیرین نوع ۲ طولانی مدت تا ۵۰ درصد کاهش می یابد. پلی پپتید آمیلوئید جزیره ای یا آمیلین نیز به وسیله سلول بتا ترشح می شود و رسوبات رشته ای آمیلوئیدی را تشکیل می دهد که در جزیره های افراد مبتلا به دیابت شیرین نوع ۲ طولانی مدت یافت می شوند. اینکه آیا رسوبات آمیلوئید جزیره ها یک اختلال اولیه یا ثانویه هستند روشن نشده است. محیط متابولیک دیابت نیز می تواند عملکرد جزیره ها را به شکل منفی تغییر دهد. برای مثال، هیپرگلیسمی مزمن به شکل متناقضی سبب اختلال عملکرد جزیره ای می شود (مسمومیت با گلوکز) که خود منجر به وخیم تر شدن هیپرگلیسمی می گردد. بهبود کنترل قند خون غالباً با بهبود عملکرد جزیره ها همراه است. به علاوه، بالا رفتن سطح اسیدهای چرب آزاد (لیپوتوکسیسیتی) و چربی رژیم غذایی نیز عملکرد جزیره ها را مختل می نماید. کاهش عملکرد GLP-1 ممکن است در کاهش ترشح انسولین نقش داشته باشد.

**افزایش تولید گلوکز و لیپید کبدی در دیابت شیرین نوع ۲**  
مقاومت به انسولین در کبد به دلیل عدم توانایی هیپرانسولینمی در مهار گلوکونئوژنز رخ می دهد. این مسأله سبب هیپرگلیسمی ناشتا و کاهش ذخیره سازی گلیکوژن به وسیله کبد پس از مصرف غذا می گردد. افزایش تولید گلوکز در کبد در اوایل سیر بیماری دیابت رخ می دهد، اگرچه احتمالاً این اتفاق بعد از وقوع ناهنجاری های ترشح انسولین و مقاومت به انسولین در عضله اسکلتی ایجاد می شود. در

گرمایابی بسیار بیشتری دارند. تلاش هایی جهت افزایش میزان چربی قهوه ای یا افزایش فعالیت آنها در حال انجام است (برای مثال نوعی میوکین، به نام ایریسین می تواند چربی سفید را به چربی قهوه ای تبدیل کند). افزایش توده سلول های چربی منجر به افزایش سطح اسیدهای چرب آزاد در گردش و سایر محصولات سلول های چربی می شود. برای مثال، سلول های چربی تعدادی از محصولات زیستی را ترشح می کنند (اسیدهای چرب آزاد غیر استریفیه، پروتئین ۴ متصل شونده به رتینول، لپتین،  $TNF\alpha$ ، رزیستین<sup>۱</sup>، IL-6، و آدیپونکتین<sup>۲</sup>). آدیپوکین ها<sup>۳</sup>، علاوه بر تنظیم وزن بدن، اشتها، و مصرف انرژی، حساسیت به انسولین را نیز تعدیل می نمایند. افزایش تولید اسیدهای چرب آزاد و بعضی از آدیپوکین ها، می تواند سبب مقاومت به انسولین در عضله اسکلتی و کبد شود. برای مثال، اسیدهای چرب آزاد موجب مختل شدن مصرف گلوکز در عضله اسکلتی، تقویت تولید گلوکز توسط کبد، و اختلال عملکرد سلول بتا می شوند. در مقابل، تولید آدیپونکتین (یک پپتید ایجادکننده حساسیت به انسولین) بوسیله سلول های چربی، در چاقی کاهش پیدا می کند و این امر می تواند در ایجاد مقاومت به انسولین در کبد نقش داشته باشد. فرآورده های سلول های چربی و آدیپوکین ها، همچنین یک حالت التهابی ایجاد می کنند و این می تواند توضیحی باشد برای اینکه چرا نشانگرهای التهاب، نظیر IL-6 و پروتئین واکنشگر C، غالباً در دیابت شیرین نوع ۲ افزایش پیدا می کنند. به علاوه، ارتشاح سلول های التهابی در بافت چربی مشاهده شده است. مهار مسیرهای انتقال پیام التهابی، نظیر مسیر فاکتور هسته ای  $\kappa B$  (NF $\kappa B$ ) ظاهراً سبب کاهش مقاومت به انسولین و رفع هیپرگلیسمی در حیوانات آزمایشگاهی می شود؛ این موضوع در انسان نیز مورد آزمایش قرار گرفته است.

**اختلال ترشح انسولین** ترشح انسولین و حساسیت به آن با یکدیگر ارتباط دارند (شکل ۷-۴۱۷). در دیابت شیرین نوع ۲، ترشح انسولین ابتدا در پاسخ به مقاومت به آن افزایش پیدا می کند تا حالت طبیعی تحمل گلوکز حفظ گردد. در ابتدا نقص ترشح انسولین خفیف بوده و به طور انتخابی تنها ترشح انسولین با تحریک گلوکز از جمله فاز نخست ترشح مختل می شود. پاسخ به سایر تحریکات ترشحی به غیر از گلوکز،

1- resistin

2- adiponectin

3- adipokines

در مسیر انتقال پیام انسولین وجود دارد. ولی در افراد مبتلا به نوع B، اتو آنتی‌بادیهایی بر ضد گیرنده انسولین تولید می‌شود. این اتو آنتی‌بادیهای ضد گیرنده ممکن است مانع از اتصال انسولین به گیرنده شده و یا گیرنده انسولین را تحریک نمایند؛ حالت اخیر منجر به بروز هیپوگلیسمی متناوب می‌شود.

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) اختلال شایعی است که زنان را در سنین قبل از یائسگی مبتلا کرده و با عدم تخمک‌گذاری مزمن و هیپراندروژنیسم مشخص می‌گردد (فصل ۴۱۲). مقاومت به انسولین در تعداد قابل ملاحظه‌ای از زنان مبتلا به PCOS دیده می‌شود. همچنین اختلال PCOS به نحو چشمگیری خطر بروز دیابت شیرین نوع 2 را افزایش می‌دهد که این مسأله جدای از اثرات ناشی از چاقی است.

**پیش‌گیری** از آنجا که قبل از بروز دیابت شیرین نوع 2 دوره‌ای از IGT یا IFG رخ می‌دهد، برخی تغییرات در شیوه زندگی و نیز بعضی از عوامل دارویی برای پیش‌گیری یا به تأخیر انداختن شروع دیابت بکار می‌روند. به مبتلایان به پیش دیابت یا کسانی که در معرض خطر بالایی برای ابتلا به دیابت قرار دارند، باید برنامه‌هایی جهت کاهش وزن و افزایش فعالیت فیزیکی ارائه شود؛ این افراد همچنین باید از نظر بیماری‌های قلبی عروقی غربالگری شوند. برنامه پیش‌گیری از دیابت (DPP) نشان داد که تغییرات اساسی در شیوه زندگی (رژیم غذایی و ورزش به مدت ۳۰ دقیقه در روز ۵ بار در هفته) در افراد مبتلا به IGT در مقایسه با دارونما به میزان ۵۸٪ از بروز دیابت نوع 2 جلوگیری می‌کند یا بروز آن را به تأخیر می‌اندازد. این تأثیر صرف نظر از سن، جنس، یا گروه‌های قومی یا نژادی رخ می‌دهد. در همین مطالعه معلوم شد که متفورمین در مقایسه با دارونما به میزان ۳۱٪ از بروز دیابت جلوگیری می‌کند یا بروز آن را به تأخیر می‌اندازد. گروهی که مداخلات مربوط به تغییر شیوه زندگی را انجام داده بودند ظرف ۳ سال از شروع مطالعه ۵ تا ۷٪ کاهش وزن پیدا کردند. مطالعه بر روی بیماران فنلاندی و چینی کارایی مشابهی را برای رژیم غذایی و ورزش در جلوگیری یا به تأخیر انداختن دیابت نوع 2 نشان داد؛ تعدادی از داروها از

نتیجه مقاومت به انسولین در بافت چربی، لیپولیز و خروج اسیدهای چرب آزاد (FFA) از سلول‌های چربی افزایش پیدا می‌کند و سبب افزایش سنتز لیپید [لیپوپروتئین بسیار کم‌چگالی (VLDL) و تری‌گلیسرید] در سلول‌های کبدی می‌شود. این شکل از ذخیره شدن لیپید (یا استئاتوز) در کبد، می‌تواند بیماری کبد چرب غیرالکلی ایجاد کند (فصل ۳۶۷c) و آزمایشات عملکرد کبد را غیرطبیعی نماید. این حالت همچنین مسئول بروز دیس‌لیپیدمی است که در دیابت شیرین نوع 2 دیده می‌شود [افزایش تری‌گلیسریدها، کاهش لیپوپروتئین با چگالی زیاد (HDL)، و افزایش ذرات کوچک و متراکم لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL)].

**سندرم‌های مقاومت به انسولین** حالت مقاومت به انسولین شامل طیفی از اختلالات می‌شود که هیپرگلیسمی از جمله ویژگیهای آن است که ساده‌تر از سایر علایم تشخیص داده می‌شود. سندرم متابولیک، سندرم مقاومت به انسولین، و سندرم X اصطلاحاتی است که برای توصیف مجموعه‌ای از اختلالات متابولیک بکار می‌رود؛ این اختلالات عبارت‌اند از: مقاومت به انسولین، هیپرتانسیون، دیس‌لیپیدمی [کاهش HDL و افزایش تری‌گلیسریدها]، چاقی مرکزی یا احشایی، دیابت نوع 2 یا IGT/IFG، و بیماری‌های قلبی عروقی تشدید شده. این سندرم در فصل ۴۲۲ شرح داده شده است. تعدادی از شکل‌های نسبتاً نادر مقاومت شدید به انسولین دارای ویژگی‌هایی از دیابت نوع 2 یا IGT هستند (جدول ۱-۴۱۷ را ببینید). ایجاد جهش‌هایی در گیرنده انسولین که در اتصال انسولین به گیرنده یا انتقال پیام از گیرنده اختلال ایجاد می‌کنند، از علل نادر مقاومت به انسولین هستند. آکانتوزیس نیگریکانس<sup>۱</sup> و علایم افزایش آندروژن (هیروسیتسم، آکنه، و الیگومنوره در زنان) از جمله یافته‌های فیزیکی شایع به شمار می‌روند. دو سندرم مجزای مقاومت شدید به انسولین نیز در بالغین شرح داده شده‌اند: (۱) نوع A، که زنان جوان را مبتلا کرده و مشخصات آن عبارت‌اند از: هیپرانسولینمی شدید، چاقی، و ویژگی‌های هیپراندروژنیسم؛ و (۲) نوع B، که زنان میانسال را گرفتار کرده و مشخصات آن عبارت‌اند از هیپرانسولینمی شدید، ویژگی‌های هیپراندروژنیسم، و اختلالات خود ایمنی. در افراد مبتلا به سندرم مقاومت به انسولین نوع A یک نقص مشخص نشده



توده سلول‌های بتا نقش دارند. برای مثال، افراد مبتلا به جهش  $HNF-1\alpha$  (MODY3)، به کاهش پیشرونده کنترل گلوکز خون دچار می‌شوند، ولی به سولفونیل اوره‌ها پاسخ می‌دهند. در واقع، بعضی از این بیماران را در ابتدا مبتلا به دیابت شیرین نوع 1 تصور می‌کردند، ولی بعداً معلوم شد این بیماران به سولفونیل اوره پاسخ می‌دهند، لذا مصرف انسولین قطع شد. افراد دارای جهش  $HNF-1\beta$ ، به اختلال پیشرونده ترشح انسولین و مقاومت کبد به انسولین دچار هستند و به درمان با انسولین نیاز دارند (به سولفونیل اوره‌ها پاسخ ناچیزی می‌دهند). این افراد غالباً ناهنجاری‌های دیگری نیز دارند، نظیر کیست‌های کلیوی، نارسایی خفیف برون‌ریز پانکراس، و ناهنجاری در آزمایشات عملکرد کبد. افراد مبتلا به MODY2، که به دلیل جهش‌های ژن گلوکوکیناز رخ می‌دهد، به هیپرگلیسمی خفیف تا متوسط، و پایداری دچار هستند که به داروهای خوراکی کاهنده گلوکز خون پاسخ نمی‌دهد. گلوکوکیناز، تشکیل گلوکز ۶ فسفات از گلوکز را کاتالیز می‌کند. این واکنش برای حس کردن وجود گلوکز توسط سلول‌های بتا (شکل ۵-۴۱۷) و همچنین برای بکارگیری گلوکز توسط کبد، مهم است. به علت بروز جهش در گلوکوکیناز، سطح بیشتری از گلوکز لازم است تا پاسخ ترشحی انسولین برانگیخته شود، و به این ترتیب نقطه تنظیم ترشح انسولین تغییر می‌کند. مطالعاتی که بر روی جمعیت‌های مبتلا به دیابت شیرین نوع 2 انجام شده است نشان می‌دهند که بروز جهش در ژنهای مرتبط با MODY، از علل ناشایع (کمتر از ۵٪) دیابت شیرین نوع 2 محسوب می‌شوند. برخی جهش‌ها در DNA میتوکندریایی سبب ابتلا به دیابت و ناشنوایی می‌شوند.

دیابت گذرا یا پایدار نوزادی (که قبل از ۱۲ ماهگی شروع می‌شود) رخ می‌دهد. دیابت پایدار نوزادی ممکن است در نتیجه چند جهش ژنتیکی ایجاد شود، معمولاً به درمان با انسولین نیاز دارد و از لحاظ فنوتیپی شبیه دیابت شیرین نوع 1 است. جهش‌های زیرواحد‌های کانال پتاسیم حساس به  $ATP$  ( $Kir6.2$  و  $ABCC8$ ) و ژن انسولین (اختلال در تاخوردن و فراوری پروانسولین) (شکل ۵-۴۱۷) علل اصلی دیابت پایدار نوزادی محسوب می‌شوند. هرچند که این جهش‌های فعال کننده در ژن زیرواحد‌های کانال پتاسیم حساس به  $ATP$  سبب اختلال در ترشح انسولین با تحریک

جمله مهارکننده‌های آلفا گلوکوزیداز، متفورمین، تiazolidinediones، تغییردهنده‌های مسیر گیرنده  $GLP1$  و اورلیستات، از بروز دیابت نوع 2 جلوگیری می‌کنند یا آن را به تأخیر می‌اندازند، ولی استفاده از آنها به این منظور تأیید نشده است. افرادی را که سابقه خانوادگی قوی ابتلا به دیابت شیرین نوع 2 دارند و یا دچار IFG یا IGT هستند باید قویاً تشویق کرد تا شاخص جرمی بدن (BMI) خود را در حد طبیعی حفظ کرده و فعالیت فیزیکی را به صورت مرتب در برنامه خود قرار دهند. درمان دارویی برای افراد مبتلا به پیش دیابت، در حال حاضر مورد اختلاف نظر است، چون مقرون به صرفه و بی‌خطر بودن آن معلوم نشده است. ADA پیشنهاد کرده است که متفورمین را می‌توان برای افرادی در نظر گرفت که هم IFG و هم IGT دارند و با خطر بسیار زیاد پیشرفت به سمت دیابت مواجه هستند (سن  $> 60$  سال،  $BMI \leq 35 kg/m^2$ ، سابقه خانوادگی دیابت در بستگان درجه اول، سابقه GDM در زنان. افرادی که به IFG، IGT، یا HbA<sub>1c</sub> معادل ۵/۷ تا ۶/۴ درصد دارند، باید به طور سالیانه پایش شوند تا معیارهای تشخیص دیابت در آنها زودتر کشف گردد.

## اشکال تک ژنی دیابت شیرین مرتبط با کاهش ترشح انسولین

چندین شکل تک ژنی (منوژنیک) دیابت شیرین شناسایی شده‌اند. تاکنون ۱۰ گونه متفاوت از MODY شناسایی شده‌اند که به علت بروز جهش در ژنهای کدکننده فاکتورهای نسخه‌برداری فراوان در سلول‌های جزیره‌ای یا گلوکوکیناز (شکل ۵-۴۱۷، جدول ۱-۴۱۷) رخ می‌دهند و همگی آنها به صورت اختلالات اتوزوم غالب انتقال می‌یابند. MODY1، MODY3، و MODY5، به ترتیب به علت بروز جهش در فاکتورهای نسخه‌برداری هسته‌ای هپاتوسیتها (HNF) به نام  $HNF-4\alpha$ ،  $HNF-1\alpha$ ، و  $HNF-1\beta$  رخ می‌دهند. همانطور که از نام این فاکتورها معلوم است، عمدتاً در کبد بیان می‌شوند ولی در سایر بافتها، از جمله جزایر پانکراس و کلیه‌ها نیز تولید می‌گردند. این فاکتورها به احتمال زیاد بر تکامل جزایر پانکراس یا بیان ژنهایی که نقش مهمی در ترشح انسولین با تحریک گلوکز دارند، مؤثرند، و یا در حفظ

ضروری است. نشانه‌های هیپرگلیسمی عبارت‌اند از: پرادراری، پرنوشتی، کاهش وزن، احساس خستگی، ضعف، تاری دید، عفونت‌های سطحی مکرر (واژینیت، عفونت‌های قارچی پوست)، و ترمیم آهسته ضایعات پوستی متعاقب تروماهای جزئی. اختلالات متابولیک عمدتاً ناشی از هیپرگلیسمی (دیروز اسموزی) و وضعیت کانابولیک بیمار (دفع ادراری گلوکز و کالری، تخریب عضلانی ناشی از انهدام پروتئین‌ها و کاهش سنتر پروتئین) می‌باشند. تاری دید نیز به دلیل تغییر محتوای آب عدسی چشم ایجاد شده و با کنترل هیپرگلیسمی برطرف می‌گردد.

در بیماری که دیابت تثبیت شده دارد، ارزیابی اولیه همچنین باید شامل این نکات باشد: تأکید ویژه بر سابقه کنترل دیابت، از جمله نوع درمان، مقادیر قبلی هموگلوبین A<sub>1C</sub>، نتایج پایش گلوکز خون توسط بیمار، دفعات بروز هیپوگلیسمی، وجود عوارض اختصاصی دیابت شیرین، ارزیابی اطلاعات بیمار درباره دیابت، ورزش، و وضعیت تغذیه. عوارض مزمن دیابت ممکن است چند دستگاه مختلف بدن را گرفتار نمایند، و در هر بیمار ممکن است همه یا بخشی از نشانه‌های مربوط به عوارض دیابت شیرین وجود داشته باشد و یا هیچ کدام از این نشانه‌ها دیده نشوند (فصل ۴۱۹). به علاوه، اختلالات همزمان مرتبط با دیابت شیرین را نیز باید جستجو کرد (بیماری‌های قلبی عروقی، هیپرتانسیون، دیس لیپیدمی). در زنان در سنین باروری، باید برنامه‌های بارداری مشخص شوند.

### معاینه فیزیکی

علاوه بر معاینه فیزیکی کامل، باید توجه ویژه‌ای به جنبه‌های مرتبط با دیابت شیرین به عمل آورد، از جمله وزن یا شاخص توده بدنی (BMI)، معاینه شبکه، فشار خون ارتواستاتیک، معاینه پا، نبضهای محیطی، و محل‌های تزریق انسولین. فشار خون بالاتر از ۱۴۰/۸۰ mmHg در افراد مبتلا به دیابت، هیپرتانسیون تلقی می‌شود. از آنجا که بیماری‌های دندان و بافت‌های اطراف آن در دیابت شیرین شایع‌تر هستند، باید دندانها و لثه‌ها را نیز معاینه کرد.

گلوکز می‌شوند، ولی این بیماران ممکن است به سولفونیل‌اوره‌ها پاسخ دهند و با این داروها درمان شوند. این جهش‌ها با طیف وسیعی از اختلالات نورولوژیک همراه است. MODY4 یک گونه نادر است که به علت بروز جهش در فاکتور پیش برنده انسولین (IPF-1) ایجاد می‌شود؛ این فاکتور یک عامل نسخه‌برداری است که تکامل پانکراس و نیز نسخه‌برداری از ژن انسولین را تنظیم می‌نماید. جهش‌های غیرفعال‌کننده هوموزیگوت سبب آژنزی پانکراس می‌شوند، در حالی که جهش‌های هتروزیگوت باعث پیدایش دیابت شیرین می‌گردند. جهش‌های فاکتور رونویسی از *GATA6*، شایع‌ترین علل آژنزی پانکراس هستند. جهش‌های هوموزیگوت گلوکوکیناز باعث بروز شکل شدیدی از دیابت نوزادی می‌شوند.

### رویکرد به بیمار:

#### دیابت شیرین

پس از تشخیص دیابت باید به دنبال علائم حاد و مزمن مرتبط با دیابت بود و همچنین نوع دیابت را نیز مشخص نمود. دیابت شیرین و عوارض آن، طیف وسیعی از نشانه‌ها و علائم را ایجاد می‌کنند. نشانه‌ها و علائم مربوط به هیپرگلیسمی حاد ممکن است در هر مرحله‌ای از سیر بیماری ایجاد شوند، درحالی‌که نشانه‌ها و علائم ناشی از عوارض مزمن، در طی دهه دوم هیپرگلیسمی بروز می‌کنند (فصل ۴۱۹). افراد مبتلا به دیابت شیرین نوع 2 که قبلاً تشخیص داده نشده بودند، ممکن است در هنگام تشخیص با عوارض مزمن دیابت شیرین تظاهر نمایند. در شرح حال و معاینه فیزیکی باید نشانه‌ها و علائم هیپرگلیسمی حاد را بررسی کرده و بیمار را از نظر عوارض مزمن و وضعیت‌های همراه با دیابت شیرین مورد ارزیابی قرار داد.

### شرح حال

گرفتن شرح حال طبی کامل با تأکید بر نکات مرتبط با دیابت شیرین، نظیر وزن، سابقه خانوادگی ابتلا به دیابت شیرین و عوارض ناشی از آن، عوامل خطر بیماری‌های قلبی عروقی، ورزش، سیگار کشیدن، و مصرف اتانول

بیماران معمولاً چاق هستند (۸۰٪ این بیماران چاق هستند، ولی ممکن است بیماران مسن لاغر باشند)؛ (۳) ممکن است در ابتدا احتیاج به درمان با انسولین نداشته باشند؛ و (۴) ممکن است دچار مشکلات دیگری نیز باشند، نظیر مقاومت به انسولین، هیپرتانسیون، بیماری قلبی عروقی، دیس لیپیدمی، یا سندرم تخمدان پلی کیستیک. در دیابت شیرین نوع ۲، مقاومت به انسولین غالباً با چاقی شکمی (در مقابل چاقی ران و ناحیه هیپ) و هیپرتری‌گلیسریدمی همراه است. با اینکه اکثر افرادی که در آنها دیابت شیرین نوع ۲ تشخیص داده می‌شود مسن هستند، ولی سن تشخیص در حال کاهش می‌باشد، و افزایش چشم‌گیری در تعداد موارد این بیماری در میان نوجوانان و کودکان دچار اضافه وزن مشاهده شده است. برخی از افراد دارای فنوتیپ دیابت نوع ۲ با مشکل کتواسیدوز دیابتی تظاهر می‌کنند ولی فاقد نشانگرهای خودایمنی هستند و ممکن است بعداً برای درمان به جای انسولین به داروهای خوراکی پایین آورنده گلوکز احتیاج داشته باشند (این تصویر بالینی اغلب دیابت شیرین نوع ۲ مستعد کتوز<sup>۱</sup> نامیده می‌شود). از سوی دیگر در برخی از افراد (۵ تا ۱۰٪) که ظاهر فنوتیپی دیابت شیرین نوع ۲ را دارند، کمبود مطلق انسولین دیده نمی‌شود بلکه نشانگرهای خود ایمنی وجود دارند (GAD و دیگر اتوانتی‌بادی‌های ICA) که احتمال دیابت شیرین نوع ۱ را مطرح می‌نمایند (این حالت را اصطلاحاً دیابت خودایمنی نهفته بزرگسالان<sup>۵</sup> می‌نامند). این بیماران به احتمال زیاد کمتر از ۵۰ سال سن دارند، از مبتلایان به دیابت نوع ۲ لاغرتر هستند، و سابقه شخصی یا خانوادگی ابتلا به سایر بیماری‌های خودایمنی دارند. این قبیل افراد به احتمال بسیار بیشتری ظرف ۵ سال به درمان با انسولین احتیاج پیدا می‌کنند. در افرادی که پیش از سن ۳۰ سالگی به دیابت مبتلا شده‌اند، الگوی توارث اتوزوم غالب دارند و کمبود انسولین به صورت تقریباً کامل در آنها وجود ندارد، باید شکل تک‌زنی دیابت (قبلاً توضیح داده شد) را مطرح نمود. با وجود پیشرفت‌های به

در معاینه سالانه پاهای موارد زیر باید رعایت شوند: (۱) میزان جریان خون، با، رفلکس‌های مچ پا، وضعیت ناخن‌ها و همچنین حس با بررسی شود؛ بررسی حس با شامل حساسیت پا به ارتعاش (دیاپازون ۱۲۸ MHz در قاعده هر یک از انگشتان شست گذاشته می‌شود)، توانایی درک لمس با مونوفیلمنت (مونوفیلمنت ۵/۰۷g) و حساسیت نقطه‌ای<sup>۱</sup> می‌شود. (۲) باید به دنبال دفورمیتی‌های یا مثل چکش یا چنگال مانند شدن<sup>۲</sup> انگشتان و پای شارکوت بود. و همچنین (۳) محل‌هایی که پتانسل زخم شدن دارند را مشخص نمود. براساس توصیه ADA همزمان با تشخیص دیابت باید ارزیابی‌های سالانه پا از نظر نوروپاتی قریبه در انتهای دیستال پا را آغاز نمود؛ ارزیابی سالانه از نظر نوروپاتی اتونوم نیز در مبتلایان به دیابت نوع ۱، پنج سال پس از تشخیص و در مبتلایان به دیابت نوع ۲، همزمان با تشخیص دیابت آغاز می‌شود. این ارزیابی شامل تست LOPS<sup>۳</sup> (با استفاده از مونوفیلمنت) به همراه یکی دیگر از تست‌های زیر است: تست ارتعاش، حس نقطه‌ای، رفلکس‌های مچ پا یا آستانه ادراک ارتعاش (با استفاده از بیوترومتر). در صورتی که تست مونوفیلمنت یا یکی دیگر از تست‌ها غیرطبیعی بود، بیمار مبتلا به LOPS تشخیص داده می‌شود و بر این اساس توصیه‌های لازم به وی ارائه می‌شود (فصل ۴۱۹).

### طبقه‌بندی دیابت شیرین در بیماران مختلف

علل ایجاد دیابت را در هر فردی که بیماری‌اش تازه شروع شده است معمولاً می‌توان بر اساس معیارهای بالینی تعیین نمود. در افراد مبتلا به دیابت شیرین نوع ۱ ویژگی‌های زیر دیده می‌شوند: (۱) شروع بیماری قبل از سن ۳۰ سالگی؛ (۲) بدن لاغر؛ (۳) نیاز به انسولین به‌عنوان اولین درمان؛ (۴) استعداد بروز کتواسیدوز؛ و (۵) افزایش خطر ابتلا به سایر بیماری‌های خود ایمنی نظیر بیماری‌های خودایمنی تیروئید، نارسایی آدرنال، کم‌خونی پرنسپوز، بیماری سلیاک، و ویتیلیگو. برعکس، در افراد مبتلا به دیابت شیرین نوع ۲ غالباً این ویژگی‌ها به چشم می‌خورند: (۱) بروز دیابت پس از سن ۳۰ سالگی؛ (۲) این

- 1- pinprick sensation
- 2- claw or hammer toe
- 3- loss of protective sensation
- 4- ketosis-prone
- 5- latent autoimmune of the adults



## اهداف کلی

اهداف درمان دیابت شیرین نوع 1 یا 2 عبارت‌اند از :

(۱) از بین بردن نشانه‌های مربوط به هیپرگلیسمی، (۲) کم کردن یا از بین بردن عوارض درازمدت میکروواسکولر یا ماکروواسکولر دیابت شیرین (فصل ۴۱۹)، و (۳) فراهم کردن امکان زندگی هر چه طبیعی‌تر برای بیمار. برای دستیابی به این اهداف، پزشک باید سطح مشخصی از میزان کنترل گلوکز خون در هر بیمار را تعیین نماید، آموزشها و داروهای لازم برای رسیدن به سطح مطلوب کنترل گلوکز خون را در اختیار بیمار قرار دهد، و عوارض مرتبط با دیابت شیرین را تحت نظر گرفته و درمان نماید. معمولاً هنگامی که گلوکز پلاسما کمتر از  $11.1 \text{ mmol/L}$  ( $200 \text{ mg/dL}$ ) باشد نشانه‌های دیابت از بین می‌روند، و بنابراین قسمت عمده تلاشهای درمانی در دیابت شیرین معطوف به رسیدن به اهداف دوم و سوم می‌باشند. در این فصل ابتدا درمان مداوم دیابت در بیماران غیربستری و سپس درمان هیپرگلیسمی شدید و همچنین درمان دیابت در بیماران بستری در بیمارستان مورد بحث قرار می‌گیرد.

مراقبت از بیماران مبتلا به دیابت شیرین نوع 1 یا 2 نیازمند همکاری یک تیم با تخصصهای متفاوت می‌باشد. مهم‌ترین نکته برای موفقیت این تیم، مشارکت، همکاری، و اشتیاق بیمار است که برای کنترل مناسب دیابت ضروری می‌باشد. اعضای این تیم عبارت‌اند از: پزشک مسئول مراقبتهای اولیه و/ یا یک متخصص اندوکرینولوژی یا متخصص دیابت، یک مربی با تجربه برای آموزشهای مربوط به دیابت، یک متخصص تغذیه و یک روان‌شناس. به علاوه، در صورت بروز عوارض دیابت شیرین، پزشکان متخصصی (نظیر متخصص بیماریهای اعصاب، متخصص بیماریهای کلیه، جراح عروق، متخصص بیماریهای قلب، متخصص چشم‌پزشکی، و متخصص طب پا) که در مورد عوارض دیابت شیرین مجرب باشند نیز مورد نیاز خواهند بود.

## جنبه‌های مداوم مراقبت جامع دیابت

گاه اسامی متفاوتی برای روشهای مختلف کنترل دیابت مورد

وجود آمده در درک بیماریزایی دیابت، هنوز هم نمی‌توان بعضی از بیماران را با اطمینان کامل در دسته خاصی قرار داد. افرادی را که با معیارهای بالینی دیابت شیرین نوع 1 و 2 مطابقت نمی‌کنند، و یا مبتلا به نقایص دیگری نظیر ناشنوایی، بیماری بخش برون‌ریز پانکراس، و سایر اختلالات غدد درون‌ریز می‌باشند باید به صورت متناسبی طبقه‌بندی نمود (جدول ۱-۴۱۷ را ببینید).

## ارزیابی آزمایشگاهی

در ارزیابی آزمایشگاهی ابتدا باید تعیین نمود که آیا بیمار معیارهای تشخیصی دیابت شیرین را دارد یا خیر (جدول ۲-۴۱۷ را ببینید) و سپس میزان کنترل گلوکز خون را بررسی نمود (فصل ۴۱۸). علاوه بر ارزیابی استاندارد آزمایشگاهی باید بیمار را از نظر وجود وضعیتهای همراه با دیابت شیرین نیز بررسی نمود (مثل آلبومینوری، دیس لیپیدمی، اختلال عملکرد تیروئید).

طبقه‌بندی دیابت شیرین ممکن است با ارزیابی آزمایشگاهی تسهیل شود. اندازه‌گیری سطح انسولین یا پپتید C در سرم معمولاً نمی‌تواند دیابت نوع 1 را از نوع 2 افتراق دهد، ولی پایین بودن سطح پپتید C نیاز بیمار به انسولین را اثبات می‌کند. در بسیاری از افرادی که دیابت شیرین نوع 1 در آنها تازه شروع شده است، قدرت تولید پپتید C تا حدی حفظ می‌شود. اندازه‌گیری آنتی‌بادیهای سلول جزیره‌ای در هنگام شروع دیابت، ممکن است در صورتی که نوع دیابت شیرین را نتوان براساس ویژگیهای گفته‌شده تعیین نمود مفید باشد.

## مدیریت و

# ۴۱۸

## درمان دیابت

Alvin C. Powers



استاندارد (یک پایگاه خدماتی کاملاً توسعه یافته و سیستم‌های سرمایه‌گذاری در مراقبت‌های بهداشتی که بخش قابل ملاحظه‌ای از سرمایه‌های ملی را به خود اختصاص دهد)، حداقل مراقبت‌ها (مراقبت‌های بهداشتی با منابع و امکانات بسیار محدود)، و مراقبت‌های جامع (مراقبت‌های بهداشتی با منابع و امکانات قابل ملاحظه). در این فصل، رهنمودهای مربوط به این سطح مراقبت‌های جامع برای بیماری دیابت تشریح خواهد شد (جدول ۲-۴۱۸).

## تشخیص و پیشگیری از عوارض مرتبط با دیابت

می‌توان ناخوشی و مرگومیر ناشی از عوارض مرتبط با دیابت (فصل ۴۱۹) را به وسیله اقدامات مراقبتی مقطعی و مداوم به میزان زیادی کاهش داد (جدول ۱-۴۱۸). این اقدامات غرباگری برای تمامی مبتلایان به دیابت لازم است، اما بسیاری از مبتلایان مراقبت جامع دیابت را دریافت نمی‌کنند. معاینه جامع چشم‌ها باید توسط بینایی سنج ماهر یا چشم پزشک انجام شود. از آنجا که بسیاری از مبتلایان به دیابت نوع ۲، پیش از تشخیص دیابت، برای چندین سال به دیابت بدون علامت مبتلا بوده‌اند، ADA برنامه زیر برای معاینه چشم‌ها را توصیه می‌کند: (۱) چشم مبتلایان به دیابت نوع ۱، باید ۵ سال بعد از تشخیص معاینه شود، (۲) چشم مبتلایان به دیابت نوع ۲، باید در همان زمان تشخیص دیابت معاینه شود، (۳) چشم زنان دیابتی باردار یا آنهایی که قصد بارداری دارند باید پیش از بارداری و در سه ماهه نخست معاینه شود، و (۴) در صورت طبیعی بودن معاینه چشم‌ها، تکرار معاینات هر ۲-۳ سال یک بار کافی است.

## آموزش بیمار درباره دیابت شیرین، وضعیت تغذیه، و ورزش

بیمار مبتلا به دیابت شیرین نوع ۱ یا ۲ باید آموزشهای لازم درباره چگونگی تغذیه، ورزش، و مراقبت از دیابت در حین بروز بیماری‌های دیگر، و داروهای پایین آورنده گلوکز پلاسما را ببیند. علاوه بر افزایش ظرفیت پذیرش بیمار، این آموزشها به افراد مبتلا به دیابت شیرین کمک می‌کند که مسئولیت

## راهنمای مراقبت پزشکی مستمر و جامع برای مبتلایان به دیابت

جدول ۱-۴۱۸

- کنترل قند خون در سطح بهینه تعیین شده برای فرد
  - پایش قند خون توسط خود بیمار (به دفعات مناسب برای هر بیمار)
  - آزمایش HbA<sub>1c</sub> (۲-۴ بار در سال)
  - آموزش سالانه بیمار در خصوص درمان دیابت؛ حمایت و آموزش در خصوص نقش خود فرد در درمان دیابت
  - تغذیه درمانی پزشکی و آموزش (سالانه)
  - معاینه چشم پزشکی (۱ یا ۲ بار در سال)
  - معاینه پاها (۱-۲ بار در سال توسط پزشک؛ روزانه توسط خود بیمار؛ فصل ۴۱۹)
  - غربالگری جهت نورونایی دیابتی (سالانه؛ فصل ۴۱۹)
  - اندازه‌گیری فشار خون (هر ۳ ماه یک بار)
  - اندازه‌گیری لیپید و کراتینین خون (مقدار تقریبی GFR) (سالانه، فصل ۴۱۹)
  - ایمن‌سازی در مقابل آنفلوانزا / پنوموکوک / هپاتیت B
  - در نظر داشتن درمان ضد پلاکتی (فصل ۴۱۹)
- اختصارات: GFR (میزان فیلتراسیون گلومرولی)

استفاده قرار می‌گیرند، از جمله کنترل شدید<sup>۱</sup> گلوکز خون، درمان انسولینی شدید، و کنترل شدید ولی در این فصل و دیگر منابع از اصطلاح «مراقبت جامع دیابت»<sup>۲</sup> استفاده می‌شود تا بر این نکته تأکید گردد که درمان مطلوب دیابت، چیزی فراتر از کنترل گلوکز پلاسما و مصرف داروها می‌باشد. اگرچه کنترل گلوکز خون، نکته اصلی در درمان مناسب دیابت به شمار می‌رود، ولی مراقبت جامع دیابت نوع ۱ و ۲ باید همچنین شامل تشخیص و درمان عوارض اختصاصی دیابت شیرین (فصل ۴۱۹) و تعدیل عوامل خطر بیماری‌های همراه با دیابت شیرین نیز باشد. نکات کلیدی مراقبت جامع دیابت در جدول ۱-۴۱۸ به طور خلاصه آورده شده است. علاوه بر جنبه‌های فیزیکی دیابت شیرین، مسائل اجتماعی، خانوادگی، اقتصادی، فرهنگی، و شغلی بیمار نیز ممکن است بر مراقبت از دیابت مؤثر باشند. اتحادیه بین‌المللی دیابت (IDF)، با عنایت به اینکه منابع و امکانات موجود برای درمان و تدبیر دیابت در سراسر جهان بسیار متفاوتند، رهنمودهایی را برای سه شیوه مراقبت از این بیماری وضع کرده است: مراقبت‌های

1- intensive

2- comprehensive diabetes care

جدول ۲-۴۱۸ اهداف درمان برای بالغین مبتلا به دیابت <sup>a</sup>	
شاخص	هدف
کنترل گلوکز خون <sup>b</sup>	
HbA <sub>1c</sub>	$< 7\%$
گلوکز پلاسمای مویرگی قبل از غذا	$4-7 \text{ mmol/L}$ ( $70-130 \text{ mg/dL}$ )
حداکثر گلوکز پلاسمای مویرگی بعد از غذا <sup>d</sup>	$< 10 \text{ mmol/L}$ ( $< 180 \text{ mg/dL}$ )
فشار خون	$< 130/90$
لیپیدها <sup>f</sup>	
لیپوپروتئین با چگالی پایین	$< 160 \text{ mg/dL}$ ( $< 4 \text{ mmol/L}$ )
لیپوپروتئین با چگالی زیاد	$< 130 \text{ mg/dL}$ ( $< 3 \text{ mmol/L}$ ) در مردان
	$< 150 \text{ mg/dL}$ ( $< 4 \text{ mmol/L}$ ) در زنان
تری گلیسریدها	$< 150 \text{ mg/dL}$ ( $< 2 \text{ mmol/L}$ )

a: بر طبق توصیه‌های ADA؛ اهداف باید بر اساس شرایط هر بیمار تنظیم شوند (به متن مراجعه کنید). برای گروه‌های خاصی از بیماران ممکن است مقادیر هدف متفاوت باشند.

b: HbA<sub>1c</sub> هدف اولیه است.

c: مطالعه کارآزمایی محور ارتباط بین کنترل دیابت و عوارض آن.

d: ۲-۱ ساعت پس از شروع غذا خوردن.

e: ممکن است هدف قرار دادن رساندن فشار خون به کمتر از  $130/80 \text{ mmHg}$  در افراد جوان تر مناسب باشد.

f: از اولویت بیشتر به کمتر: راهنماهای اخیر منتشر شده از سوی کالج قلب آمریکا و انجمن قلب آمریکا هدف خاصی را برای LDL و HDL بیان نمی‌کنند (فصل‌های ۲۹۱۵ و ۴۱۹ را ببینید).

g: در بیماران قلبی عروقی ممکن است تعیین  $< 100 \text{ mg/dL}$  ( $< 2 \text{ mmol/L}$ ) به عنوان هدف مناسب باشد.

**آموزشهای لازم در دیابت** مربی آموزشهای دیابت یکی از مسئولین مراقبتهای بهداشتی (پرستار، متخصص تغذیه، یا داروساز) است که مهارتهای اختصاصی در آموزش بیماران داشته و گواهی نامه آموزش دیابت را داشته باشد (مثل گواهی نامه «انجمن مربیان دیابت آمریکا»). موضوعات آموزشی که برای مراقبت مطلوب از دیابت اهمیت دارند عبارت‌اند از: اندازه‌گیری و کنترل گلوکز خون توسط خود بیمار؛ پایش کتونهای ادراری (در دیابت شیرین نوع ۱)؛ نحوه تجویز انسولین؛ راهنمایی در مورد نحوه کنترل دیابت در حین ابتلا به سایر بیماریها؛ پیشگیری و درمان هیپوگلیسمی (فصل ۴۲۰)؛ مراقبت از پاها و پوست؛ کنترل دیابت قبل، بعد، و در حین ورزش؛ و انجام فعالیتهایی که عوامل خطر بیماری را اصلاح می‌کنند.

بیشتری را برای مراقبت از خود احساس نمایند. آموزش بیمار باید به عنوان یک روند مداوم نگریسته شود که با معاینات منظم برای تسویق و انگیزش بیمار همراه است؛ و باید توجه کرد که این روند پس از یک یا دو بار ملاقات با یک پرستار یا متخصص تغذیه پایان نمی‌یابد. ADA از آموزش در خصوص برنامه درمانی متناسب با شرایط هر بیمار، با عبارات «آموزش درمان و تدبیر دیابت توسط خود بیمار» (DSME) و «حمایت از تدبیر دیابت توسط خود بیمار» (DSMS) یاد می‌کند. DSMS، DSME روش‌هایی برای افزایش دانش، مهارت و توانایی‌های لازم برای مراقبت فرد دیابتی از خود است و همچنین باید بر جنبه‌های روانی و احساسی فرد مبتلا نیز تاکید داشته باشد. تماس‌های هر چه بیشتر میان بیمار و گروه تدابیر درمانی دیابت (شامل تماس‌های الکترونیک، تلفنی) به بهبود کنترل گلوکز خون کمک می‌کند.

سطح دوم MNT تأکید خواهد شد. رویکردهای دارویی که سبب تسهیل کاهش وزن و جراحی [Bariatric] جراحی که به منظور درمان چاقی انجام می‌گردد] می‌شوند، باید برای بیماران خاصی در نظر گرفته شوند (فصل ۴۱۵e و ۴۱۶).

بطور کلی، همانند مردم معمولی، رژیم غذایی که به بیماران مبتلا به دیابت شیرین نوع ۱ و ۲ توصیه می‌شود باید شامل میوه‌ها، سبزیجات، غذاهای حاوی فیبر، و کم‌چربی باشد (جدول ۳-۴۱۸). آموزش MNT یکی از بخشهای مهم مراقبت جامع دیابت بوده و باید با تشویق بیمار برای آموزشهای منظم همراه باشد. در گذشته، به بیماران آموزش داده می‌شد که از رژیم‌های غذایی پیچیده و بسیار محدودی استفاده کنند. روشهای جدید تا حد زیادی تغییر کرده‌اند، گرچه بسیاری از بیماران و مراقبین بهداشتی هنوز هم به همان شکل ایستا و غیرقابل انعطاف به رژیم غذایی دیابت می‌نگرند. برای مثال، MNT در حال حاضر شامل غذاهای حاوی سوکروز است و به جای توجه انحصاری به کاهش وزن در بیماران مبتلا به دیابت شیرین نوع 2، اصلاح سایر عوامل خطر ساز نظیر هیپرلیپیدمی و هیپرتانسیون را مد نظر قرار می‌دهد. شاخص گلیسمیک<sup>۲</sup> برآوردی است از مقدار افزایش گلوکز خون پس از مصرف مقدار معینی از یک غذای مشخص. به نظر می‌رسد که مصرف غذاهایی که شاخص گلیسمیک پایینی دارند، نوسانات مقدار گلوکز پس از مصرف غذا را کاهش می‌دهد و کنترل گلوکز خون را بهبود می‌بخشد. استفاده از شیرینکننده‌های کم کالری و غیرمغذی مفید است. در حال حاضر شواهدی به نفع مصرف مکملهای تغذیه‌ای به شکل ویتامین‌ها، آنتی‌اکسیدان‌ها (ویتامین C و E)، یا ریزمغذی‌ها (کروم) در بیماران مبتلا به دیابت وجود ندارد.

هدف از اجرای MNT در یک فرد مبتلا به دیابت شیرین نوع 1، هماهنگی و تطبیق مصرف کالری با میزان مناسب انسولین (از نظر مدت اثر و کیفیت) می‌باشد. روش MNT در دیابت شیرین نوع 1 را باید با نظارت خود بیمار بر گلوکز خون هماهنگ کرد تا رژیم مناسب انسولینی بدست آید. ADA بیماران و پزشکان را تشویق می‌کند تا از سیستم‌های تبادل یا محاسبه کربوهیدرات استفاده کنند تا به

**جنبه‌های روانی-اجتماعی** به دلیل اینکه مبتلایان به دیابت با چالش‌هایی رو به رو می‌شوند که بر بسیاری از جنبه‌های زندگی روزانه تأثیر می‌گذارد، ارزیابی و درمان روانی-اجتماعی یکی از قسمت‌های حیاتی مراقبت جامع دیابت است. فرد دیابتی باید قبول کند که ممکن است دچار عوارض مرتبط با دیابت شود؛ همچنین باید بپذیرد که علی‌رغم تلاش‌های بسیار رسیدن به قند خون طبیعی هدفی دشوار است و روش‌های جلوگیری از بدتر شدن کنترل قند خون ممکن است به راحتی قابل شناسایی نباشند. بیمار باید خود را عضو مهمی از تیم مراقبت دیابت بداند، نه به عنوان شخصی که تیم درمان از او مراقبت می‌کند. فشارهای عاطفی ممکن است به گونه‌ای سبب تغییر در رفتار شود که شخص دیگر رژیم‌های غذایی، ورزشی و درمانی خود را رعایت نکنند. این شرایط می‌تواند منجر به هیپر یا هیپوگلیسمی شود. اختلالات مربوط به خوردن از جمله اختلال شراب‌خواری، پرخوری، و بی‌اشتهایی عصبی در مبتلایان به دیابت نوع ۱ و ۲ شایع‌تر است.

**وضعیت تغذیه در درمان تغذیه‌ای طبی<sup>۱</sup> (MNT)** اصطلاحی است که به‌وسیله ADA برای توصیف هماهنگی مطلوب بین مصرف کالری با سایر جنبه‌های درمان دیابت (انسولین، ورزش، کاهش وزن) وضع شده است. هدف از اقدامات پیش‌گیرانه سطح اول MNT، پیش‌گیری یا به تأخیر انداختن شروع دیابت شیرین نوع 2 در افراد پرخطر (چاق یا مبتلا به پیش‌دیابت) از طریق تسریع و تسهیل کاهش وزن است. درمان طبی چاقی، از مباحثی است که به سرعت در حال تکوین است و در فصل ۴۱۶ تشریح شده است. اقدامات پیش‌گیرانه سطح دوم MNT، با هدف پیش‌گیری یا به تأخیر انداختن عوارض مرتبط با دیابت در افراد دیابتی، از طریق بهبود کنترل گلوکز خون انجام می‌شوند. هدف از اقدامات پیش‌گیرانه سطح سوم MNT، تدبیر عوارض مرتبط با دیابت (بیماری قلبی عروقی، نوروپاتی) در بیماران دیابتی است. MNT در بیماران دیابتی مبتلا به بیماری قلبی عروقی، می‌بایست شامل اصول تغذیه‌ای باشد که در بیماران غیر دیابتی مبتلا به بیماری قلبی عروقی به کار می‌روند. اگرچه توصیه‌های مربوط به هر سه نوع درمان MNT با یکدیگر همپوشانی دارند اما در این فصل بر اقدامات پیش‌گیرانه

1- medical nutrition therapy

2- glycemic index

MNT باید به حد کافی قابل انعطاف باشد که امکان ورزش و فعالیت را به بیمار بدهد؛ در رژیم انسولینی نیز باید امکان تغییر میزان کالری دریافتی در نظر گرفته شود. یکی از بخشهای مهم MNT در دیابت شیرین نوع 1، به حداقل رساندن افزایش وزن است که غالباً با مراقبت متمرکز دیابت همراه می‌باشد.

اهداف MNT در دیابت شیرین نوع 2 بر کاهش وزن متمرکز بوده و عمدتاً افزایش میزان وقوع عوامل خطر قلبی عروقی (هیپرتانسیون، دیس لیپیدمی، چاقی) و بیماری‌های ناشی از آنها را مد نظر قرار می‌دهند. اکثر این بیماران چاق هستند، بنابراین تشویق آنها به کم کردن وزن هنوز هم قویاً صورت می‌گیرد و باید یکی از اهداف مهم درمان باشد. استفاده از رژیمهای غذایی کم کالری و کاهش وزن خفیف (۵ تا ۷٪) غالباً سبب کاهش سریع و شدید گلوکز در افرادی که دیابت شیرین نوع 2 آنها تازه شروع شده است می‌شود. با این حال، مطالعات متعددی نشان داده‌اند که کاهش وزن طولانی‌مدت در این بیماران شایع نیست. بنابراین در روش رایج MNT برای درمان دیابت شیرین نوع 2 باید بر کاهش متوسط کالری (رژیم کم کربوهیدرات)، و افزایش فعالیت فیزیکی تأکید کرد. افزایش مصرف فیبرهای غذایی محلول می‌تواند به کنترل گلوکز خون در افراد مبتلا به دیابت شیرین نوع 2 کمک نماید. کاهش وزن و ورزش، مقاومت به انسولین را بهبود می‌بخشند.

**ورزش** ورزش می‌تواند فواید مثبت و متعددی از جمله کاهش خطرات قلبی عروقی، کاهش فشار خون، حفظ توده عضلانی، کاهش چربی بدن و کاهش وزن به همراه داشته باشد. در افراد مبتلا به دیابت شیرین نوع 1 و 2، ورزش همچنین در کم کردن گلوکز پلاسما (در ضمن و پس از ورزش) و افزایش حساسیت به انسولین مفید است. ADA به بیماران دیابتی توصیه می‌کند که در هفته ۱۵۰ دقیقه (منقسم حداقل در ۳ روز) فعالیت جسمی هوازی انجام دهند. به طوری که فواصل بین جلسات بیش از دو روز نباشد. این رژیم ورزشی می‌بایست شامل ورزشهای مقاومتی نیز باشد. علی‌رغم وجود این فوائد، ورزش همچنین مشکلاتی را نیز برای افراد مبتلا به دیابت شیرین ایجاد می‌کند، چون این

### توصیه‌های تغذیه‌ای برای بالغین

جدول ۳-۴۱۸

#### مبتلا به دیابت یا پیش دیابت<sup>a</sup>

رژیم غذایی جهت کاهش وزن (در افراد دچار پیش‌دیابت یا دیابت نوع 2)

● رژیم غذایی کم‌کالری حاوی مقدار اندک چربی و کربوهیدرات چربی در رژیم غذایی (درصد بهینه آن مشخص نیست؛ برای هر فرد متفاوت است)

● مصرف حداقل ممکن چربی ترانس

● ممکن است رژیم‌هایی غذایی مدیترانه‌ای که سرشار از اسیدهای چرب تک سیر نشده<sup>۱</sup> هستند، بهتر باشند.

کربوهیدرات در رژیم غذایی (درصد بهینه آن مشخص نیست؛ برای هر فرد متفاوت است)

● پایش میزان مصرف کربوهیدرات‌ها و میزان کالری آنها

● غذاهای حاوی سوکروز را، با تنظیم مقدار انسولین، می‌توان مصرف کرد؛ اما مصرف آن باید حداقل باشد.

● میزان کربوهیدرات مصرفی با برآورد مقدار گرم کربوهیدرات در رژیم

غذایی برای بیماران مبتلا به دیابت نوع 1 تعیین شود

● شاخص گلیسمیک نشان‌دهندهٔ چگونگی اثر یک غذای خاص بر میزان گلوکز خون است

● مصرف فروکتوز بر سوکروز و ناساته ارجحیت دارد.

پروتئین در رژیم غذایی: درصد بهینه آن مشخص نیست؛ (برای هر فرد متفاوت است)

#### سایر مؤلفه‌ها

● فیبرهای غذایی، سبزیجات، میوه‌ها، غلات کامل، محصولات لبنی و سدیم کافی همانند جمعیت سالم

● شیرین‌کننده‌های غیرمغذی

● مصرف معمول مکمل‌های ویتامینی، آنتی‌اکسیدان‌ها، یا ریزمغذی‌ها توصیه نمی‌شود

● شیرین‌کننده‌های غیر مغذی

a: در مورد تفاوت‌های بین بیماران مبتلا به دیابت نوع 1 و نوع 2، به متن رجوع کنید.

این ترتیب بتوان محتوای مواد مغذی هر وعده غذای اصلی یا غیراصلی را تخمین زد. بر اساس برآورد بیمار از محتوای کربوهیدرات هر وعده غذایی، می‌توان نسبت انسولین به کربوهیدرات را محاسبه کرد و مقدار انسولینی را که لازم است برای آن وعده بصورت یکجا تزریق شود، بدست آورد.



پایین‌تری دچار بیماری‌های قلبی عروقی بدون علامت می‌شوند، اما غربالگری روتین این بیماران برای یافتن بیماری عروق کرونری تأثیری نداشته و بنابراین توصیه نمی‌شود (فصل ۴۱۹). رتینوپاتی پرولیفراتیو درمان نشده یکی از موارد ممنوعیت نسبی ورزش سنگین است، چون می‌تواند منجر به خونریزی زجاجیه یا کنده‌شدن شبکیه گردد.

### نظارت بر میزان کنترل گلوکز خون

نظارت مطلوب بر کنترل گلوکز خون شامل اندازه‌گیری گلوکز پلاسما به‌وسیله بیمار و ارزیابی کنترل درازمدت آن به‌وسیله پزشک می‌باشد (از طریق اندازه‌گیری هموگلوبین A<sub>1C</sub> و بررسی مقادیر اندازه‌گیری شده گلوکز پلاسما توسط خود بیمار). این اندازه‌گیری‌ها مکمل یکدیگر هستند: اندازه‌گیری‌هایی که توسط بیمار انجام می‌شود تصویری از کنترل کوتاه‌مدت گلوکز خون بدست می‌دهد، درحالی‌که اندازه‌گیری HbA<sub>1C</sub> بازتاب متوسط کنترل گلوکز خون طی ۲ تا ۳ ماه گذشته می‌باشد.

### نظارت شخصی بیمار بر گلوکز خون — نظارت

شخصی بر گلوکز خون<sup>۱</sup> (SMBG) روش استاندارد نظارت بر کنترل دیابت بوده و این امکان را فراهم می‌کند که بیمار در هر زمانی گلوکز خونس را اندازه‌گیری نماید. در SMBG، با استفاده از یک قطره کوچک خون و یک واکنش آنزیمی که به سادگی قابل تشخیص است، می‌توان گلوکز خون مویرگی را اندازه‌گیری کرد. بسیاری از دستگاه‌های پایش گلوکز می‌توانند با استفاده از مقدار اندکی خون (۱۰-۳۰ μL) بدست آمده از نوک انگشت، مقدار گلوکز را با سرعت و دقت اندازه‌گیری کنند (این دستگاه‌ها گلوکز خون را اندازه‌گیری می‌کنند، ولی به نحوی تنظیم شده‌اند که مقدار گلوکز پلاسما را نشان می‌دهند)؛ نمونه‌های خون که از سایر نقاط بدن تهیه شده باشند (مثل ساعد) کمتر قابل اعتماد هستند، بویژه هنگامی که گلوکز خون به سرعت در حال تغییر باشد (مثلاً پس از خوردن غذا). انواع زیادی از ابزارهای پایش گلوکز خون وجود دارند، و کمک گرفتن از مربی آموزش‌دیده دیابت برای انتخاب بهترین این ابزارها و آموزش استفاده صحیح از آنها، الزامی است. با توجه به مقادیر اندازه‌گیری شده گلوکز و شرح حال تغذیه‌ای، تغییر

افراد فاقد مکانیسم‌های کنترل طبیعی گلوکز خون می‌باشند (در حین ورزش، در شرایط طبیعی، انسولین کاهش و گلوکاگن افزایش پیدا می‌کند). عضلات اسکلتی یکی از مکانهای عمده مصرف سوخت متابولیک در حالت استراحت بوده و بنابراین افزایش فعالیت عضلات در حین ورزشهای سنگین و هوازی، میزان احتیاج به این سوخت را تا حد زیادی افزایش می‌دهد. افراد مبتلا به دیابت شیرین نوع 1 در حین ورزش کردن مستعد بروز هیپوگلیسمی یا هیپرگلیسمی هستند، که این امر بستگی به میزان گلوکز پلاسما پیش از ورزش، مقدار انسولین در گردش، و سطح کاتکولامینهای ایجاد شده در اثر ورزش دارد. اگر سطح انسولین خیلی پایین باشد، افزایش کاتکولامین می‌تواند سبب افزایش قابل‌ملاحظه گلوکز پلاسما، تسریع ساخت اجسام کتون، و احتمالاً بروز کتواسیدوز گردد. بعکس، اگر میزان انسولین در گردش خون زیاد باشد، این هیپرانسولینمی نسبی می‌تواند تولید گلوکز کبدی را کاهش داده (از طریق کاهش گلیکوکژنولیز و کاهش گلوکونئوز) و ورود گلوکز به‌داخل عضلات را افزایش دهد، که در نتیجه هیپوگلیسمی رخ خواهد داد.

برای اجتناب از هیپر یا هیپوگلیسمی ناشی از ورزش، افراد مبتلا به دیابت شیرین نوع 1 می‌بایست: (۱) قبل، بعد، و در حین ورزش کردن، گلوکز خون خود را کنترل نمایند؛ (۲) در صورتی که گلوکز خون بیشتر از ۱۴mmol/L (۲۵۰mg/dL) باشد و اجسام کتونی وجود داشته باشند، باید ورزش را به تأخیر بیندازند؛ (۳) اگر گلوکز خون کمتر از ۵/۶mmol/L (۱۰۰mg/dL) باشد، قبل از ورزش، کربوهیدرات بخورند؛ (۴) گلوکز خون خود را در حین ورزش کنترل کنند و برای جلوگیری از هیپوگلیسمی، کربوهیدرات مصرف کنند؛ (۵) دوز انسولین را قبل از ورزش (با توجه به تجارب قبلی) کاهش دهند و انسولین را در یکی از مناطقی که در ورزش فعال نیست تزریق کنند؛ و (۶) چگونگی پاسخ گلوکز به انواع مختلف ورزش را یاد گرفته و برحسب شدت و مدت زمان ورزش، تا ۲۴ ساعت پس از آن مصرف غذای خود را افزایش دهند. در افراد مبتلا به دیابت شیرین نوع 2، هیپوگلیسمی ناشی از ورزش شیوع کمتری دارد، ولی ممکن است در افرادی که از انسولین یا داروهای محرک ترشح انسولین استفاده می‌کنند دیده شود.

علی‌رغم اینکه مبتلایان به دیابت نوع ۱ و ۲ در سنین

مفیدی درباره الگوی تغییرات گلوکز فراهم می‌کنند و نیز توانایی تشخیص حملات هیپوگلیسمی را افزایش می‌دهند. اگر گلوکز خون به محدوده هیپوگلیسمی افت کند، بیمار با به صدا درآمدن زنگ هشدار متوجه خواهد شد. تجربیات بالینی مرتبط با این تجهیزات به سرعت در حال گسترش است؛ استفاده از CGM در افرادی که از علائم هیپوگلیسمی آگاه نمی‌شوند، دچار هیپوگلیسمی مکرر هستند و یا بیمارانی که علیرغم تلاش‌های زیاد نتوانسته‌اند به مقدار تعیین شده برای گلوکز خون دست یابند، مفید است. هنوز کاربرد CGM در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) مشخص نشده است.

### ارزیابی کنترل طولانی‌مدت گلوکز

**خون** اندازه‌گیری هموگلوبین گلیک (HbA<sub>1C</sub>) روش استاندارد ارزیابی کنترل طولانی‌مدت گلوکز خون می‌باشد. هنگامی که سطح گلوکز پلاسما به‌طور ثابت بالا باشد، اتصال غیر آنزیمی گلوکز به هموگلوبین نیز افزایش پیدا می‌کند. این تغییر نمایانگر چگونگی کنترل گلوکز خون طی ۲ تا ۳ ماه گذشته است، چون طول عمر متوسط اریتروسیتها ۱۲۰ روز می‌باشد (سطح گلوکز خون در ماه گذشته، مسئول حدود ۵۰٪ از مقدار HbA<sub>1C</sub> است). اندازه‌گیری HbA<sub>1C</sub> در «شروع درمان»، امکان بازخورد سریعتر را فراهم می‌کند و لذا به تنظیم و تصحیح درمان کمک می‌نماید.

HbA<sub>1C</sub> را باید در تمام افراد مبتلا به دیابت شیرین در طی ارزیابی اولیه آنها و نیز به‌عنوان بخشی از مراقبت جامع دیابت ایشان اندازه‌گیری کرد. HbA<sub>1C</sub> همچنین به‌عنوان عامل عمده پیش‌بینی عوارض طولانی‌مدت دیابت شیرین، باید تا حدودی بازتاب کنترل کوتاه‌مدت SMBG نیز باشد. این دو روش اندازه‌گیری مکمل یکدیگر هستند، چون در صورت بروز بیماری‌های جدید، ممکن است مقادیر SMBG تغییر کنند ولی مقادیر HbA<sub>1C</sub> بدون تغییر باقی بمانند. به همین ترتیب، ممکن است هیپرگلیسمی پس از صرف غذا یا هیپرگلیسمی شبانه با انجام SMBG و اندازه‌گیری گلوکز پلاسما مویرگی در حالت ناشتا و قبل از صرف غذا تشخیص داده نشوند، ولی اندازه‌گیری HbA<sub>1C</sub> این هیپرگلیسمی را آشکار خواهد ساخت. در روشهای استاندارد سنجش، ارتباط مقدار تقریبی HbA<sub>1C</sub> با مقادیر متوسط

مصرف داروها، و ورزشهای انجام شده، تیم درمان دیابت و بیمار خواهند توانست برنامه درمانی را بهبود ببخشند.

تناوب دفعات اندازه‌گیری SMBG در هر بیمار متفاوت بوده و با توجه به اهداف مراقبت از دیابت تنظیم می‌شود. افراد مبتلا به دیابت شیرین نوع 1 یا افراد مبتلا به دیابت شیرین نوع 2 که هر روز به دفعات انسولین تزریق می‌کنند، به‌طور معمول باید گلوکز پلاسما خود را لااقل سه بار در روز اندازه‌گیری نمایند تا مقدار و زمان تجویز انسولین کوتاه اثری را که هنگام صرف غذا بصورت یکجا مصرف می‌شود اندازه‌گیری و انتخاب نموده و دوز انسولین طولی‌اثر را نیز اصلاح کنند. در اکثر افراد مبتلا به دیابت شیرین نوع 2 تعداد کمتری از دفعات اندازه‌گیری گلوکز خون مورد نیاز است، با این حال دفعات مطلوب SMBG هنوز به درستی معین نشده‌اند. افراد مبتلا به دیابت شیرین نوع 2 که از انسولین استفاده می‌کنند، در مقایسه با آنهايي که از داروهای خوراکی استفاده می‌نمایند باید به دفعات بیشتری اندازه‌گیری SMBG را انجام دهند. افراد مبتلا به دیابت شیرین نوع 2 که از داروهای خوراکی استفاده می‌کنند نیز از روش SMBG برای ارزیابی میزان کارایی داروها و رژیم غذایی‌شان بهره می‌برند. از آنجا که شدت تغییرات گلوکز پلاسما در این افراد کمتر است، یک یا دو بار اندازه‌گیری SMBG در روز (و یا حتی کمتر در بیمارانی که از داروهای خوراکی استفاده می‌کنند یا بیماریشان را با رژیم غذایی کنترل می‌نمایند) می‌تواند کافی باشد. اکثر اندازه‌گیری‌ها در افراد مبتلا به دیابت شیرین نوع 1 یا 2 باید قبل از وعده‌های غذا انجام شود، و همچنین با اندازه‌گیری‌های پس از غذا می‌توان به دستیابی به مقادیر هدف گلوکز پس از مصرف غذا، کمک کرد (جدول ۲-۴۱۸ را ببینید).

ابزارهای پایش مداوم گلوکز خون<sup>1</sup> (CGM) به شکل گسترده‌ای تحت بررسی‌اند و برخی از آنها توسط FDA تأیید شده‌اند و برخی دیگر در مراحل مختلف بررسی قرار دارند. در حال حاضر این وسایل نمی‌توانند جایگزین نیاز به روشهای سنتی سنجش گلوکز باشند و لازم است آنها را با SMBG کالیبره کرد. این فن‌آوری که به سرعت در حال شکل‌گیری است، به مهارت و تخصص فراوان درگروه تدبیر دیابت و بیمار نیاز دارد. روشهای کنونی سیستم‌های پایش مداوم گلوکز، گلوکز را در مایع بینابینی، که با گلوکز خون در تعادل است، اندازه‌گیری می‌کنند. این وسایل اطلاعات کوتاه‌مدت

1- continuous glucose-monitoring

طولانی بسیار مشکل است، همچنان که مطالعه DCCT و UKPDS<sup>۱</sup> نیز این امر را نشان داده‌اند. صرف نظر از سطح هیپوگلیسمی، بهبود کنترل گلوکز خون خطر بروز عوارض دیابت را کاهش می‌دهد (فصل ۴۱۹).

هدف کنترل گلوکز خون (که به‌وسیله  $HbA_{1C}$  نشان داده می‌شود) در افراد مختلف یکسان نیست، و اهداف این درمان باید پس از مشورت با بیمار و در نظر گرفتن جنبه‌های طبی، اجتماعی، و شیوه زندگی بیمار تعیین شوند. ADA این موضوع را رویکرد بیمار محور می‌داند و دیگر سازمان‌ها نظیر IDE و انجمن متخصصین غدد آمریکا (AACE) نیز توصیه می‌کنند تعیین هدف قند خون متناسب با هر فرد انجام شود. بعضی از عوامل مهم که باید در نظر گرفته شوند عبارت‌اند از: سن بیمار، توانایی درک و انجام رژیم‌های درمانی پیچیده، وجود و شدت عوارض دیابت، بیماری قلبی عروقی شناخته شده (CVD)، توانایی تشخیص نشانه‌های هیپوگلیسمی، وجود سایر شرایط یا درمان‌های طبی که پاسخ به درمان را تغییر می‌دهند، شیوه زندگی و شغل بیمار (مثلاً عواقب احتمالی بروز هیپوگلیسمی در هنگام اشتغال به کار)، و میزان حمایت از طرف خانواده و دوستان بیمار.

مقدار هدفی که ADA برای کنترل گلوکز خون پیشنهاد کرده است، دستیابی به مقدار هر چه طبیعی‌تر  $A1C$  است، بدون اینکه هیپوگلیسمی قابل ملاحظه‌ای رخ دهد. در بیشتر بیماران، مقدار هدف  $A1C$  باید کمتر از ۷/۰٪ باشد (جدول ۲-۴۱۸)، ولی برای برخی از بیماران، هدف سخت‌گیرانه‌تری پیشنهاد شده است. برای مثال  $HbA_{1C}$  هدف در جوانان مبتلا به دیابت نوع ۱، ۶/۵٪ تعیین می‌شود. برای بیماران خیلی کم سال یا خیلی مسن، یا بیمارانی که مدت محدودی زنده خواهند ماند، و یا به بیماری‌های دیگری نیز مبتلا هستند، می‌توان مقادیر بالاتری را به عنوان هدف  $HbA_{1C}$  تعیین کرد. برای مثال  $HbA_{1C}$  مناسب برای افراد مسن که به چندین نوع بیمار مزمن مبتلا هستند و فعالیت‌های روزانه آنها نیز مختل است ممکن است به صورت ۸ یا ۸/۵٪ تعیین شود. مهم‌ترین نکته‌ای که باید در نظر گرفته شود، دفعات و شدت هیپوگلیسمی است، چون هر چه مقدار هدف  $HbA_{1C}$  سخت‌گیرانه‌تر باشد، این عارضه شایع‌تر خواهد شد. کنترل شدیدتر قند خون ( $HbA_{1C}$  معادل ۶٪ یا کمتر)

گلوکز پلاسما به این صورت خواهد بود: اگر مقدار  $HbA_{1C}$  ۶٪ باشد، مقدار متوسط گلوکز پلاسما معادل  $7mmol/L$  ( $126mg/dL$ )، اگر ۷٪ باشد معادل  $8.6mmol/L$  ( $154mg/dL$ )، و اگر ۸٪ باشد معادل  $10.7mmol/L$  ( $183mg/dL$ ) خواهد بود. مقدار ۹٪ معادل  $11.8mmol/L$  ( $212mg/dL$ )، مقدار ۱۰٪ معادل  $13.4mmol/L$  ( $240mg/dL$ )، مقدار ۱۱٪ معادل  $14.9mmol/L$  ( $269mg/dL$ ) و مقدار ۱۲٪ معادل  $16.5mmol/L$  ( $298mg/dL$ ) می‌باشد. اگر اهداف کنترل گلوکز خون محقق شده باشند، براساس توصیه ADA باید  $HbA_{1C}$  را لااقل ۲ بار در سال اندازه‌گیری کرد. دفعات بیشتر این آزمایش (هر ۳ ماه یکبار) هنگامی توصیه می‌شود که گلوکز خون به اندازه کافی کنترل نشده باشد، یا روش درمان تغییر کرده باشد. مقادیر استاندارد برای تست  $HbA_{1C}$  تعیین شده‌اند و باید این مقادیر را با ارزیابی‌های مرجع DCCT متناظر کرد. اندازه‌گیری میزان اتصال گلوکز به پروتئین‌های دیگری نظیر آلبومین، در شرایطی که امکان اندازه‌گیری دقیق  $HbA_{1C}$  وجود ندارد به‌عنوان یک روش جایگزین برای بررسی نحوه کنترل گلوکز خون بکار می‌رود. روش بررسی فروکتوز آمین (با اندازه‌گیری آلبومین گلیکه) وضعیت گلوکز خون را طی ۲ هفته قبل نشان می‌دهد.

## درمان دارویی دیابت

مراقبت جامع دیابت نوع ۱ و ۲ مستلزم تاکید بر تغذیه، ورزش و پایش سطح قند خون است، اما معمولاً شامل دارو(های) پایین‌آورنده قند خون نیز می‌شود. در این فصل گروه‌های دارویی پایین‌آورنده قند خون توصیف می‌شوند؛ اما همه داروهای موجود در جهان ذکر نمی‌شوند. اولین قدم، انتخاب سطح قند خون هدف متناسب با شرایط بیماری است.

### برقراری سطح هدف کنترل گلوکز خون

از آنجا که عوارض دیابت شیرین با کنترل گلوکز خون در ارتباط هستند، حفظ گلوکز خون در حد طبیعی یا نزدیک به این حد، هدف مطلوب است ولی غالباً برای اکثر بیماران دست نیافتنی محسوب می‌شود. با این حال، طبیعی یا نزدیک به حد طبیعی نگه داشتن گلوکز پلاسما برای مدت‌های

طبیعی مصرف و ذخیره گلوکز متناسب باشد.

**درمان شدید<sup>۱</sup>** اهداف درمان شدید دیابت عبارت‌اند از دستیابی به سطح طبیعی یا تقریباً طبیعی گلوکز خون. این رویکرد مستلزم امکانات و منابع متعددی است، از جمله آموزش دقیق و مداوم بیماران، ثبت دقیق مقادیر گلوکز پلاسما و مصرف مواد غذایی به‌وسیله بیمار، و برقراری یک رژیم انسولینی متنوع که با میزان مصرف گلوکز و دوز انسولین مطابقت داشته باشد. رژیمهای انسولینی معمول عبارت‌اند از: رژیمهای انسولینی با اجزاء متفاوت، تزریقات متعدد روزانه (MDI)، و یا استفاده از وسایل انفوزیون انسولین (که همگی آنها در زیر شرح داده می‌شوند).

فواید کنترل شدید دیابت و بهبود کنترل گلوکز خون عبارت‌اند از: کاهش عوارض میکروواسکولر دیابت شیرین و کاهش عوارض مرتبط با دیابت شیرین. از نقطه نظر روانشناسی، بیمار کنترل بیشتری را بر دیابت خویش تجربه کرده و غالباً احساس سلامتی بیشتر، انعطاف‌پذیری بیشتر در زمانبندی و محتوای وعده‌های غذایی، و توانایی تغییر دوز انسولین با ورزش نیز ایجاد می‌گردد. علاوه بر اینها، درمان شدید دیابت پیش و در حین حاملگی میزان ناهنجاری‌ها و عوارض جنینی را کاهش می‌دهد. انجام درمان شدید دیابت برای افرادی که دیابت شیرین نوع 1 آنها تازه تشخیص داده شده است قویاً مورد حمایت قرار می‌گیرد، چون این روش می‌تواند مدت زمان تولید پپتید C را افزایش دهد. نتیجه این روش، کنترل بهتر گلوکز خون و کاهش خطر بروز هیپوگلیسمی شدید است. با اینکه درمان شدید دیابت با فواید مؤثری همراه است، ولی هزینه‌های شخصی و اقتصادی قابل ملاحظه‌ای نیز به‌همراه دارد که انجام آن برای همه بیماران مقدور نیست.

**اشکال دارویی انسولین** اشکال دارویی رایج انسولین به‌وسیله تکنولوژی DNA نوترکیب ساخته شده و شامل توالی اسیدهای آمینه انسولین انسانی یا شکل‌های دیگر مشابه آن می‌باشند. در ایالات متحده اکثر اشکال دارویی انسولین به‌صورت U-100 (۱۰۰ واحد در میلی‌لیتر) ساخته می‌شوند. انسولین رگولار به صورت فرآورده‌های U-500

مفید نمی‌باشد و در بیماران مبتلا به دیابت شیرین نوع 2 و افراد دارای عوامل خطر ساز قلبی - عروقی می‌تواند مضر باشد. کارآزمایی‌های بالینی بزرگ (VDAT, ADVANCE, ACCORD, UKPDS) (فصل ۴۱۹) کنترل قند خون را در مبتلایان به دیابت نوع ۲ با خطر کم برای ابتلا به CVD، خطر بالا برای ابتلا به CVD، یا مبتلا به CVD بررسی کرده‌اند و به این نتیجه رسیده‌اند که کنترل شدیدتر قند خون سودمند نیست و در برخی از جوامع، ممکن است بر برخی از عواقب بیماری اثر منفی داشته باشد. این یافته‌های دور از انتظار، بر ضرورت تعیین سطح قند خون هدف برای هر بیمار با توجه به رهنمودهای کلی زیر تأکید می‌کنند: ۱) کنترل بهتر قند خون در اوایل ابتلا به دیابت نوع ۲ (یعنی زمانی که خطر CVD کمتر است) نتایج قلبی عروقی بیمار را بهبود می‌بخشد؛ اما فایده ذکر شده خود را بیش از یک دهه بعد از بهبود کنترل قند خون نشان می‌دهد؛ ۲) در پیگیری‌های ۳ تا ۵ ساله مشخص شده است که کنترل شدید قند خون در بیماران مبتلا به CVD یا کسانی که در خطر بالایی برای ابتلا به CVD هستند، نه تنها مفید نیست بلکه ممکن است مضر نیز باشد؛ در این دسته از بیماران تعیین HbA<sub>1c</sub> زیر ۷٪ به عنوان هدف مناسب نیست؛ ۳) در این جمعیت‌های پرخطر (مسن، مبتلا به CVD) باید از هیپوگلیسمی پیشگیری کرد؛ و ۴) بهبود کنترل قند خون حتی اگر عوارضی ماکروواسکولر دیابت نظیر CVD را کمتر نکند، خطر ابتلا به عوارض میکروواسکولر را کمتر خواهد کرد (فصل ۴۱۹).

### دیابت شیرین نوع 1

**جنبه‌های کلی** توصیه‌های ADA برای کنترل گلوکز خون ناشتا و هنگام خواب در حد مطلوب و نیز اهداف تعیین شده برای HbA<sub>1c</sub> در جدول ۲-۴۱۸ خلاصه شده‌اند. هدف از این درمان، طراحی و اجرای رژیم انسولین درمانی است که ترشح فیزیولوژیک انسولین را تقلید نماید. از آنجا که در افراد مبتلا به دیابت شیرین نوع 1 انسولین درون‌زاد (بطور کامل یا نسبی) تولید نمی‌شود، تجویز انسولین برون‌زاد در حد پایه برای تنظیم تجزیه گلیکوژن، گلوکونئوژن، لیپولیز، و کتوژنز، ضروری است. به همین طریق، جایگزینی انسولین هنگام صرف غذا نیز باید با مقدار مصرف کربوهیدرات و پیشبرد



شکل دارو	زمان اثر		
	شروع، h	اوج، h	مدت مؤثر، h
کوتاه اثر			
لیسپرو	< ۰٫۲۵	۰٫۵-۱٫۵	۲-۴
آسپارت	< ۰٫۲۵	۰٫۵-۱٫۵	۲-۴
گلولیزین	< ۰٫۲۵	۰٫۵-۱٫۵	۲-۴
معمولی (رگولار)	۰٫۵-۱٫۰	۲-۳	۳-۶
طویل‌الایر			
NPH	۲-۴	۴-۱۰	۱۰-۱۶
دتمیر	۱-۴	b	۱۲-۲۴
گلارژین	۲-۴	b	۲۰-۲۴
اشکال ترکیبی <sup>d</sup>			
۷۵، ۲۵٪ پروتامین لیسپرو، ۲۵٪ لیسپرو	< ۰٫۲۵	دوگانه <sup>e</sup>	۱۰-۱۶
۷۰٪، ۳۰٪ پروتامین آسپارت، ۳۰٪ آسپارت	< ۰٫۲۵	دوگانه <sup>e</sup>	۱۵-۸
۵۰٪، ۵۰٪ پروتامین لیسپرو، ۵۰٪ لیسپرو	< ۰٫۲۵	دوگانه <sup>e</sup>	۱۰-۱۶
۷۰٪، ۳۰٪ NPH، ۳۰٪ معمولی (رگولار)	۰٫۵-۱	دوگانه <sup>e</sup>	۱۰-۱۶

a. فرآورده‌های موجود در ایالات متحده؛ دیگر فرآورده‌ها در انگلستان و اروپا در دسترس هستند.

b. گلارژین و دتمیر دارای حداقل اوج فعالیت هستند.

c. مدت اثر وابسته به دوز است (در دوزهای پایین‌تر مدت اثر کمتر است).

d. دیگر فرآورده‌های انسولین نیز در دسترس هستند.

e. دوگانه: دو اوج فعالیت؛ یکی پس از ۳-۲ ساعت؛ دیگری چند ساعت بعد.

نتیجه سرعت جذب و شروع اثر آنها سریعتر بوده و مدت اثر آنها نیز کوتاه‌تر است. این ویژگیها مخصوصاً برای شروع تزریق و عمل انسولین در پاسخ به افزایش گلوکز پلاسما به دنبال صرف غذا مفید هستند. کوتاه بودن مدت عمل این نوع انسولین، همچنین با کاهش دفعات حمله‌های هیپوگلیسمی همراه است؛ این امر عمدتاً به دلیل همزمان بودن اتمام اثر انسولین با کاهش میزان گلوکز پلاسما پس از صرف غذا رخ می‌دهد. بنابراین، برای کنترل گلوکز خون در هنگام صرف غذا، انسولین‌های آسپارت، لیسپرو، یا گلولیزین، نسبت به انسولین معمولی (رگولار) برتری دارند. انسولین گلارژین<sup>۴</sup> یک انسولین انسانی بیوسنتتیک طویل‌الایر است و تفاوت آن با انسولین طبیعی این است که در محل اسید آمینه شماره ۲۱ به جای آسپاراژین، گلیسین گذاشته شده و دو اسید آمینه

(۵۰۰ واحد در هر میلی‌لیتر) در دسترس می‌باشد و گاهی در بیماران مبتلا به مقاومت شدید نسبت به انسولین کاربرد دارد. انسولین انسانی با ویژگیهای فارماکوکینتیک مختلفی ساخته شده و یا تعدیل‌های ژنتیکی متنوعی در آن انجام شده است تا هر چه بیشتر به ترشح فیزیولوژیک انسولین نزدیک شود. انواع انسولین را می‌توان به کوتاه اثر یا طویل‌الایر دسته‌بندی کرد (جدول ۴-۴۱۸). برای مثال، یکی از انواع کوتاه اثر انسولین، نوع لیسپرو<sup>۱</sup> است؛ این ماده یک آنالوگ انسولینی است که در آن محل اسیدهای آمینه شماره ۲۸ و ۲۹ (لیزین و پرولین) بر روی زنجیره B، به‌وسیله فن‌آوری DNA نوترکیب جابجا شده است. انسولین آسپارت<sup>۲</sup> و انسولین گلولیزین<sup>۳</sup> از آنالوگهای انسولینی تعدیل یافته ژنتیکی هستند که ویژگیهای شبیه به انسولین لیسپرو دارند. این آنالوگ‌های انسولینی تمام فعالیتهای بیولوژیک آن را دارند ولی تمایل کمتری به تجمع خودبخودی داشته و در

1- Lispro  
3- glulisine

2- aspart  
4- glargine

۷۰٪ NPH و ۳۰٪ انسولین معمولی (۷۰/۳۰)، یا مقادیر مساوی NPH و انسولین معمولی (۵۰/۵۰) هستند. با مخلوط کردن بعضی از آنالوگهای انسولین با پروتامین، ترکیباتی بدست می‌آیند که الگوی اثر کوتاه‌مدت و درازمدت دارند (جدول ۴-۴۱۸). با اینکه استفاده از شکل‌های ترکیبی انسولین برای بیمار راحت‌تر است (فقط دو تزریق در روز)، ولی این فرآورده‌ها امکان تنظیم مستقل فعالیتهای کوتاه‌مدت و طولانی‌مدت انسولین را فراهم نمی‌کنند. چند فرآورده انسولین به‌صورت «قلم»‌های<sup>۱</sup> انسولینی نیز ساخته شده‌اند که استفاده از آنها برای برخی از بیماران راحت‌تر است. دریافت انسولین به روش استنشاقی نیز تأیید شده است، اما هنوز فرآورده‌های آن در دسترس نیستند. برخی دیگر از اشکال انسولین نیز در حال تولید هستند؛ به عنوان نمونه مدت اثر یکی از این فرآورده‌ها، چند روز است، اما در حال حاضر در ایالات متحده موجود نیستند.

**رژیمهای درمان با انسولین** رژیمهای مختلف درمان با انسولین که می‌توان از آنها در دیابت شیرین نوع ۱ استفاده کرد در **شکل ۱-۴۱۸** نشان داده شده‌اند. با اینکه الگوهای اثر انسولین به‌صورت منحنی‌های صاف و مقارنی نمایش داده شده‌اند، ولی در بیماران مختلف تفاوت‌های قابل‌ملاحظه‌ای در مدت اثر و حداکثر عمل انسولین وجود دارد. در تمام رژیم‌های درمانی، انسولین‌های طول‌اثر (NPH، گلازژین، یا دتیمیر) انسولین پایه بدن را تأمین کرده و انسولین مورد نیاز در هنگام صرف غذا، به‌وسیله انسولینهای رگولار، آسپارت، گلولیزین، یا لیسپرو فراهم می‌گردد. آنالوگهای کوتاه اثر انسولین را باید درست قبل (کمتر از ۱۰ دقیقه) یا درست بعد از صرف غذا تزریق نمود، ولی انسولین رگولار ۳۰ تا ۴۵ دقیقه قبل از صرف غذا تزریق می‌گردد. گاهی آنالوگ‌های کوتاه اثر انسولین بلافاصله پس از صرف غذا تزریق می‌شوند (در مواردی که فرد گاستروپارزی داشته یا مقدار مصرف غذا قابل پیش‌بینی نیست).

عیب رژیمهای رایج انسولینی این است که انسولین تزریق شده بلافاصله وارد گردش خون سیستمیک می‌شود، در حالی که انسولین درون‌زاد به‌داخل ورید باب ترشح می‌گردد.

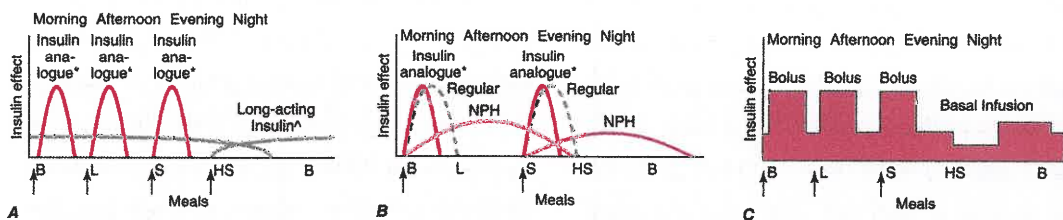
آرژنین نیز به انتهای کربوکسی زنجیره B اضافه شده‌اند. در مقایسه با انسولین NPH<sup>۱</sup>، شروع اثر انسولین گلازژین دیرتر بوده، مدت اثر آن طولانی‌تر (تقریباً ۲۴ ساعت)، و هیچ‌گونه افزایش قابل‌ملاحظه‌ای در غلظت آن رخ نمی‌دهد. در یک مطالعه که اثر انسولین گلازژین با NPH مقایسه شده بود، میزان بروز هیپوگلیسمی، به‌ویژه در هنگام شب، با استفاده از انسولین گلازژین کاهش نشان می‌داد. آخرین شواهد به دست آمده از ارتباط بین مصرف گلازژین و افزایش سرطان حمایت نمی‌کنند. انسولین دتیمیر<sup>۲</sup> یک زنجیره جانبی اسید چرب دارد که با آهسته کردن سرعت جذب و کاتابولیسم این شکل از انسولین، مدت اثر آن را طولانی می‌کند. برای اینکه اثرات انسولین‌های گلازژین یا دتیمیر به مدت ۲۴ ساعت در بدن بیمار ادامه داشته باشد، گاهی تزریق این فرآورده‌ها به صورت دو بار در روز ضروری می‌باشد. انسولین‌های رگولار و NPH دارای توالی اسیدهای آمینه طبیعی هستند.

مقادیر پایه انسولین مورد نیاز با استفاده از انسولینهای طول‌اثر (NPH، انسولین گلازژین، یا انسولین دتیمیر) تأمین می‌گردد. این مقادیر معمولاً با انسولین کوتاه اثر ترکیب می‌شوند تا ترشح فیزیولوژیک انسولین را پس از صرف وعده‌های غذا تقلید نمایند. با اینکه مخلوط کردن انسولینهای با اثر کوتاه و NPH یک روش معمول می‌باشد، ولی مخلوط کردن این دو نوع انسولین ممکن است نحوه جذب آنها را تغییر دهد (به‌ویژه در مورد انسولینهای کوتاه اثر). برای مثال جذب انسولین لیسپرو در صورتی که با NPH مخلوط شود به تأخیر می‌افتد. تغییر سرعت جذب انسولین هنگامی که بیمار انواع مختلف انسولین را با یکدیگر مخلوط می‌کند، نباید سبب ناامیدی بیمار از این عمل گردد. مع‌الوصف نکات زیر باید در نظر گرفته شوند: (۱) انواع مختلف انسولین باید داخل سرنگ و بلافاصله قبل از تزریق با یکدیگر مخلوط شوند (حداکثر دو دقیقه پس از مخلوط کردن باید تزریق انجام شود)؛ (۲) انسولین‌ها را به‌صورت مخلوط شده نگهداری نکنید؛ (۳) از روش یکسانی جهت مخلوط کردن و تجویز انسولین پیروی کنید تا پاسخ فیزیولوژیک به تزریق انسولین به شکل مناسبی حاصل شود؛ و (۴) انسولین گلازژین یا دتیمیر را با سایر انواع انسولین مخلوط نکنید. امکان مخلوط شدن برخی از انواع انسولین، تولید انسولینهای ترکیبی را میسر ساخته است که حاوی

1- neutral protamine hagedorn

2- detemir

3- pens



**شکل ۱-۴۱۸** نمونه‌هایی از رژیم‌های انسولینی برای درمان دیابت. در هر مورد، محور y نماینده مقدار اثر انسولین و محور x نشان دهنده زمان روز می‌باشد. B = صبحانه؛ L = نهار؛ S = شام؛ HS = موقع خواب؛ \* هر کدام از سه نوع انسولین لیسپرو، گلولیزین، یا اسپارت را می‌توان بکار برد. زمان تزریق انسولین با یک پیکان عمودی مشخص شده است. نوع انسولین مصرفی در بالای هر منحنی معین شده است. A. رژیم انسولینی چند قسمتی، شامل یک انسولین طولی‌اثر (گلارژین یا دتیمیر) برای تأمین انسولین پایه و سه تزریق گلولیزین، لیسپرو، یا انسولین اسپارت برای کنترل گلوکز خون در هر یک از وعده‌های غذا. B. تزریق دو نوبت انسولین طولی‌اثر (NPH) و انسولین کوتاه‌اثر [گلولیزین، لیسپرو، انسولین اسپارت (خط ممتد قرمز)، یا رگولار (خط منقطع سبز رنگ)]. C. تنها یک نوع انسولین کوتاه‌اثر مصرف می‌شود. تجویز انسولین به وسیله دستگاه انفوزیون انسولین نشان داده شده است که شامل انسولین پایه و یک تزریق یکجای انسولین در هر وعده غذا می‌باشد. میزان انسولین پایه هنگام غروب کاهش داده شده و قبل از اینکه بیمار هنگام صبح از خواب بیدار شود اندکی افزایش داده می‌شود. گلولیزین، لیسپرو، یا انسولین اسپارت، در پمپ انسولین بکار می‌روند.

۱B-۴۱۸ آمده، شامل انسولین پایه به شکل گلارژین یا دتیمیر، و انسولین قبل از غذا به شکل لیسپرو، گلولیزین، یا انسولین اسپارت است. مقدار انسولین اسپارت، گلولیزین، یا لیسپرو، بر اساس برنامه هر یک از بیماران تنظیم می‌شود، که میزان گلوکز قبل از غذا و مصرف پیش‌بینی شده کربوهیدرات، در آن لحاظ شده است. برای تعیین مقدار انسولین قبل از صرف وعده‌های غذا، بیمار از نسبت انسولین به کربوهیدرات استفاده می‌کند (مقدار معمول این نسبت در دیابت نوع ۱، ۱-۱/۵ واحد به ازای هر ۱۰g کربوهیدرات است، ولی این مقدار برای هر فرد باید جداگانه تعیین شود). انسولین تکمیلی یا اصلاح‌کننده نیز به این مقدار انسولین بر اساس گلوکز خون قبل از غذا، اضافه می‌شود [یک فرمول عبارتست از یک واحد انسولین به ازای هر ۲/mmol/L (۵۰mg/dL) بالاتر از مقدار هدف گلوکز قبل از غذا؛ فرمول دیگر عبارتست از: وزن بدن بر حسب کیلوگرم، ضربدر (گلوکز خون منهای مقدار مطلوب گلوکز بر حسب mg/dL) تقسیم بر ۱۵۰۰]. یک رژیم انسولینی چند جزئی دیگر، شامل انسولین NPH در موقع خواب، مقدار اندکی انسولین NPH در هنگام صبحانه (۲۰-۳۰٪ از دوز موقع خواب)، و انسولین کوتاه‌اثر

بنابراین تجویز انسولین برونزاد، کبد را در معرض مقادیر انسولین کمتر از حد فیزیولوژیک قرار می‌دهد. هیچ رژیم انسولینی نمی‌تواند الگوی ترشحی انسولین از جزایر پانکراس را دقیقاً تقلید نماید. با این حال رژیم‌هایی که بیش از همه به حالت فیزیولوژیک نزدیک هستند، شامل تزریقات بیشتر انسولینی، استفاده بیشتر از انسولین کوتاه‌اثر، و تعداد بیشتر دفعات اندازه‌گیری گلوکز پلاسمای مویرگی می‌باشند. در کل، افراد مبتلا به دیابت شیرین نوع ۱ احتیاج به ۱ U/Kg ۰/۵-۱ انسولین در روز دارند که به صورت دوزهای منقسم متعددی تزریق می‌شود و حدود ۵۰٪ انسولین را باید به صورت انسولین پایه تجویز نمود.

رژیم انسولینی چند جزئی<sup>۱</sup>، به ترکیبی از انسولین پایه و انسولین یکجای<sup>۲</sup> (انسولین کوتاه‌اثر قبل از صرف غذا) اطلاق می‌شود. زمان و مقدار تجویز انسولین کوتاه‌اثر قبل از غذا، برای انطباق با نتایج SMBG، مقدار پیش‌بینی شده مصرف غذا، و فعالیت جسمی، تغییر داده می‌شود. این رژیم‌ها برای بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱، از نظر شیوه زندگی انعطاف‌پذیری بیشتری را میسر می‌سازند و بهترین موقعیت را برای دستیابی آنان به تنظیم گلوکز خون در حد نزدیک به طبیعی فراهم می‌کنند. یکی از این رژیم‌ها، که در شکل

نوع 2 به کار می‌رود.

انفوزیون مداوم انسولین زیرپوستی (CSII)<sup>۲</sup> رژیم انسولینی بسیار مؤثری برای مبتلایان به دیابت نوع 1 است (شکل ۱C-۴۱۸). غیر از انفوزیون پایه انسولین، مقداری انسولین قبل از غذا (یکجا) بوسیله دستگاه انفوزیون انسولین، و بر اساس دستورالعملی که بیمار به دستگاه می‌دهد، تجویز می‌شود؛ بیمار، به این منظور، از یک برنامه شخصی استفاده می‌کند که مقدار گلوکز پلاسما قبل از غذا و مقدار پیش‌بینی شده مصرف کربوهیدرات، در آن لحاظ شده است. این دستگاه‌های پیچیده انفوزیون انسولین می‌توانند مقادیر اندکی از انسولین (در حد میکرولیتر در ساعت) را با دقت تجویز کنند و چند مزیت دارند: (۱) انفوزیون پایه را با سرعت‌های متعددی می‌توان برنامه‌ریزی کرد که با مقدار نیاز به انسولین پایه در طول شب یا روز مطابقت داشته باشد، (۲) سرعت انفوزیون پایه را می‌توان در دوره‌های ورزش و فعالیت بدنی تغییر داد، (۳) شکل‌های موجی متفاوت انفوزیون انسولین، همراه با مقادیر یکجا در هنگام صرف غذا، امکان انطباق بهتر انسولین با ترکیب وعده‌های غذا را فراهم می‌کند، و (۴) الگوریتم‌های برنامه‌ریزی شده با در نظر گرفتن مقادیر قبلی تجویز انسولین و مقادیر گلوکز خون برای محاسبه مقدار انسولین. استفاده از این وسایل نیازمند کمک گرفتن از یک متخصص امور بهداشتی است که تجربه قابل‌ملاحظه‌ای در مورد وسایل انفوزیون انسولین داشته باشد و همچنین نیازمند تعامل و تبادل نظر مرتب بیمار با تیم مراقبت از دیابت می‌باشد. وسایل انفوزیون انسولین نیز مشکلات خاص خود را به همراه دارند، از جمله بروز عفونت در محل انفوزیون، هیپرگلیسمی غیرقابل توجیه به دلیل انسداد دستگاه انفوزیون، و یا کتواسیدوز دیابتی ناشی از قطع شدن پمپ دستگاه. از آنجا که اکثر پزشکان از انسولین لیسپرو، گلولیزین، یا انسولین آسپارت در CSII استفاده می‌کنند، در صورت خراب شدن دستگاه سریعاً حالت کمبود انسولین رخ می‌دهد، چون نیمه عمر این نوع انسولین بسیار کوتاه است. نکته مهم در کاربرد بی‌خطر وسایل انفوزیون، آموزش دقیق بیمار درباره عملکرد پمپ و انجام مکرر SMBG می‌باشد. تلاش برای ابداع یک سیستم مدار بسته،

قبل از غذا می‌باشد. شکل‌های دیگری از این رژیم نیز به کار می‌روند ولی عیب آنها این است که NPH اوج قابل ملاحظه‌ای پیدا می‌کند و بروز هیپوگلیسمی در آنها شایع‌تر می‌شود. اندازه‌گیری مکرر SMBG (بیش از ۳ بار در روز) برای این گونه رژیم‌های انسولین ضروری است.

در گذشته یکی از رژیم‌های رایج عبارت بود از انسولین NPH که با یک انسولین کوتاه اثر مخلوط شده بود و قبل از وعده غذایی صبح و شام تزریق می‌شد (شکل ۱B-۴۱۸). در این رژیم‌ها معمولاً دوسوم دوز کلی مورد نیاز روزانه انسولین هنگام صبح تجویز شده (که حدوداً دوسوم آن به صورت انسولین طویل الاثر و یک‌سوم کوتاه اثر است) و یک‌سوم دیگر قبل از شام تزریق می‌گردد (که حدوداً نیمی از آن را انسولین طویل الاثر و نیم دیگر را انسولین کوتاه اثر تشکیل می‌دهد). اشکال چنین رژیم‌هایی این است که یک برنامه غیرقابل انعطاف را به بیمار تحمیل می‌کنند و توجهی به فعالیت‌های روزانه و محتوا و زمانبندی وعده‌های غذایی نمی‌نمایند. اگرچه اجرای این رژیم ساده بوده و برای اجتناب از بروز هیپرگلیسمی شدید مناسب می‌باشد، ولی در بیماران مبتلا به دیابت شیرین نوع 1 سبب کنترل گلوکز خون در حد نزدیک به طبیعی نمی‌شود. به علاوه اگر آلگو یا محتوای غذای بیمار تغییر کند و یا فعالیت فیزیکی وی افزایش یابد، ممکن است هیپر یا هیپوگلیسمی ایجاد شود. تغییر زمان تزریق انسولین طویل الاثر از قبل از شام به هنگام خواب، ممکن است از بروز هیپوگلیسمی شبانه جلوگیری کرده و همچنان که سطح گلوکز در اوایل صبح افزایش پیدا می‌کند، انسولین بیشتری در اختیار بدن قرار دهد (این حالت به پدیدهٔ فجر<sup>۱</sup> موسوم است). دوز انسولین در چنین رژیم‌هایی را باید بر اساس نتایج SMBG و با در نظر گرفتن نکات کلی زیر تنظیم کرد: (۱) مقدار گلوکز ناشتا عمدتاً به وسیله انسولین طویل الاثری که شب قبل تزریق شده است تعیین می‌گردد؛ (۲) مقدار گلوکز قبل از نهار بستگی به انسولین کوتاه اثری دارد که صبح تزریق شده است؛ (۳) مقدار گلوکز قبل از شام به وسیله انسولین طویل الاثری که صبح تزریق شده است مشخص می‌شود؛ و (۴) مقدار گلوکز موقع خواب تابعی از مقدار انسولین کوتاه اثری است که قبل از شام تزریق می‌گردد. این رژیم برای بیماران مبتلا به دیابت شیرین نوع 1، بهینه نیست، ولی گاهی برای مبتلایان به دیابت شیرین

1- dawn phenomenon

2- Continuous subcutaneous insulin infusion



**دیبابت شیرین نوع 2**

**جنبه‌های کلی** اهداف درمان دیابت شیرین نوع 2 مشابه این اهداف در نوع 1 هستند. در حالی که کنترل گلوکز خون نکته اصلی درمان دیابت شیرین نوع 1 را تشکیل می‌دهد، مراقبت از افراد مبتلا به دیابت شیرین نوع 2 همچنین باید شامل توجه به درمان شرایط همراه با این نوع دیابت (چاقی، هیپرتانسیون، دیس لیپیدمی، بیماری‌های قلبی عروقی) و تشخیص و درمان عوارض مربوط به دیابت شیرین باشد (**شکل ۲-۴۱۸**). کاهش عوامل خطر قلبی عروقی اهمیت بسیار زیادی در این افراد دارد، چون این بیماریها علت اصلی مرگومیر افراد مذکور را تشکیل می‌دهند.

درمان دیابت این بیماران را باید با MNT (که قبلاً تشریح شده است) شروع کرد. یک رژیم ورزشی برای افزایش حساسیت به انسولین و تسریع کاهش وزن لازم است. رویکرد دارویی برای درمان دیابت شیرین نوع 2 شامل استفاده از داروهای خوراکی پایین آورنده گلوکز خون و نیز انسولین و سایر داروهایی که کنترل گلوکز را بهبود می‌بخشد، می‌باشد. اکثر پزشکان و بیماران استفاده از داروهای خوراکی کاهش دهنده گلوکز خون را به‌عنوان اولین انتخاب ترجیح می‌دهند. هر درمانی که کنترل گلوکز خون را بهبود بخشد باعث کم شدن میزان مسمومیت با گلوکز در سلول‌های جزایر پانکراس شده و ترشح انسولین درون‌زاد را بهبود می‌بخشد. با این‌حال دیابت نوع 2 یک اختلال پیشرونده است و در نهایت به داروهای متعددی برای درمان نیاز پیدا می‌کند که انسولین نیز غالباً یکی از آنها است.

**داروهای پایین آورنده گلوکز خون** پیشرفتهای اخیر

که در درمان دیابت شیرین نوع 2 رخ داده است، سبب ابداع انواع قابل ملاحظه‌ای از داروهای خوراکی کاهنده گلوکز خون شده است که روندهای پاتوفیزیولوژیک متفاوتی را در دیابت شیرین نوع 2 هدف قرار می‌دهند. بر اساس مکانیسم عمل این داروها، عوامل خوراکی پایین آورنده گلوکز خون به چند دسته تقسیم می‌شوند: داروهایی که ترشح انسولین را افزایش می‌دهند، داروهایی که تولید گلوکز را کاهش می‌دهند، داروهایی که میزان حساسیت به انسولین را بیشتر می‌کنند، داروهایی که تأثیر GLP-1 را تقویت می‌کنند و داروهایی که

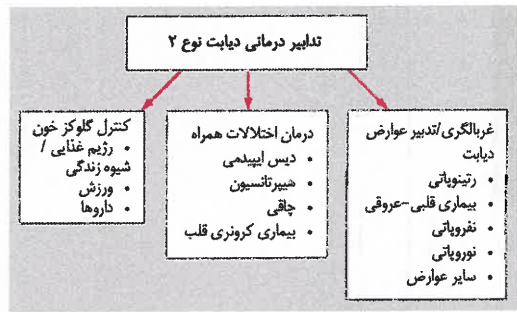
که در آن، داده‌های حاصل از اندازه‌گیری مداوم گلوکز، سرعت انفوزیون انسولین را تنظیم کند، همچنان ادامه دارد.

**داروهای دیگری که به بهبود کنترل گلوکز خون**

**کمک می‌کنند** نقش آمیلین<sup>۱</sup>، پپتید ۳۷ اسید آمینه‌ای که همراه با انسولین از سلول‌های بتای پانکراس ترشح می‌شود، در هومئوستاز طبیعی گلوکز، مشخص نشده است. مع‌ه‌ذا، بر این اساس که بیماران دچار کمبود انسولین، کمبود آمیلین نیز دارند، یک آنالوگ آمیلین (بنام Pramlintide) ابداع شد و نشان داده شد که در بیماران دیابتی نوع 1 و نوع 2 که انسولین دریافت می‌کنند، افزایش شدید گلوکز خون پس از مصرف غذا را کاهش می‌دهد. تزریق پراملینتاید درست قبل از صرف غذا، تخلیه معده را آهسته می‌کند و گلوکاگون را سرکوب می‌نماید، ولی سطح انسولین را تغییر نمی‌دهد. مصرف پراملینتاید برای بیماران دیابتی نوع 1 و 2 که با انسولین درمان می‌شوند، تأیید شده است. افزودن پراملینتاید به رژیم درمانی، کاهش مختصری در HbA<sub>1C</sub> ایجاد می‌کند و به نظر می‌رسد که از نوسانات شدید گلوکز در ارتباط با وعده‌های غذا، جلوگیری می‌کند. در دیابت نوع 1، پراملینتاید با تزریق زیر جلدی ۱۵ μg قبل از هر وعده غذایی شروع می‌شود و تا حداکثر ۳۰-۶۰ μg بر حسب تحمل بیمار، افزایش می‌یابد. در دیابت نوع 2، پراملینتاید با تزریق زیر جلدی ۶۰ μg قبل از هر وعده غذا شروع می‌شود و می‌توان آن را تا حداکثر ۱۲۰ μg افزایش داد. عوارض جانبی اصلی آن، تهوع و استفراغ هستند، و مقدار دارو را باید بتدریج افزایش داد تا این عوارض محدود شوند. از آنجا که پراملینتاید سرعت تخلیه معده را کم می‌کند، می‌تواند بر جذب سایر داروها تأثیر بگذارد و لذا نباید به همراه داروهای دیگری که تحرک دستگاه گوارش را کم می‌کنند، مصرف شود. ابتدا باید مقدار انسولین کوتاه اثری را که قبل از وعده‌های غذا تجویز می‌شود، کاهش داد تا از بروز هیپوگلیسمی اجتناب شود، و پس از اینکه اثرات پراملینتاید آشکار شد، مقدار این انسولین را تنظیم نمود. مهارکننده‌های آلفاگلوکوزیداز، نوع دیگری از داروها هستند که می‌توان از آنها به همراه انسولین برای مبتلایان به دیابت نوع 1 استفاده کرد.

باید دوز ابتدایی دارو پایین بوده و آن را به تدریج هر ۲ تا ۳ هفته و بر اساس نتایج اندازه گیری های SMBG افزایش داد. متفورمین به عنوان درمان تک دارویی مؤثر می باشد و می توان آن را همراه با سایر داروهای خوراکی یا انسولین تجویز نمود. سمیت عمده متفورمین، اسیدوز لاکتیک است که بسیار نادر می باشد و می توان با انتخاب دقیق بیماران از بروز آن جلوگیری کرد. سطح ویتامین B<sub>12</sub> طی مصرف متفورمین تقریباً ۳۰٪ کمتر می باشد. متفورمین را نباید برای این بیماران تجویز نمود: افراد مبتلا به نارسایی کلیوی (میزان GFR کمتر از ۶۰ mL در دقیقه)، وجود هر شکلی از اسیدوز، نارسایی احتقانی قلب، بیماری های کبدی، یا هیپوکسی شدید. برخی اعتقاد دارند که محدودیت های ذکر شده بیش از اندازه سخت گیرانه هستند و مبتلایان به اختلالات خفیف تا متوسط کلیوی را از امکان درمان بی خطر با متفورمین محروم می کنند. بنیاد ملی سلامت و تعالی بالینی انگلستان پیشنهاد داده است که در GFR بیش از ۳۰ mL/min متفورمین استفاده شود اما در صورتی که GFR کمتر از ۴۵ mL/min باشد، دوز آن کاهش یابد. همچنین مصرف متفورمین را در این بیماران باید قطع کرد: بیماران بستری در بیمارستان، بیمارانی که قادر به خوردن از راه دهان نیستند، و افرادی که مواد حاجب رادیوگرافی دریافت کرده اند. می توان تا زمانی که امکان مصرف مجدد متفورمین فراهم شود از انسولین استفاده کرد.

**محركهای ترشح انسولين<sup>۱</sup> - داروهای که برکانال پتاسیمی حساس به ATP اثر می کنند** محركهای ترشح انسولين با کانال های پتاسیم حساس به ATP در سلول های بتا واکنش نشان داده و به این ترتیب سبب تحریک ترشح انسولين می گردند (فصل ۴۱۷). این داروها بیشتر در افرادی مؤثر واقع می شوند که دیابت شیرین نوع ۲ آنها تقریباً تازه شروع شده باشد (کمتر از ۵ سال) که تا حدی انسولين درونزاد تولید می کنند. سولفونیل اوره های نسل اول (کلرپروپامید، تولازامید، تولبوتامید؛ نیمه عمر طولانی تری داشته، میزان بروز هیپوگلیسمی ناشی از آنها بیشتر، و تداخلات دارویی آنها نیز شایع تر می باشد و امروزه دیگر استفاده نمی شوند. سولفونیل اوره های نسل دوم، شروع اثر سریع تری داشته، اما



**شکل ۲-۴۱۸** موارد ضروری در مراقبت جامع دیابت نوع ۲.

دفع ادراری گلوکز را افزایش می دهند (جدول ۵-۴۱۸). داروهای پایین آورنده گلوکز خون (به استثنای مهارکننده های آلفاگلوکوزیداز و آنالوگ آمیلین) برای درمان دیابت شیرین نوع ۱ مؤثر نبوده و نباید برای کنترل گلوکز خون در افراد بسیار بدحال مبتلا به دیابت شیرین نوع ۲ بکار گرفته شوند. گاهی انسولین اولین داروی پایین آورنده گلوکز خون است که در دیابت تیپ II تجویز می شود.

**بی گوانیدها** متفورمین نماینده این دسته از داروها است. این دارو سبب کاهش تولید گلوکز کبدی و نیز بهبود مصرف گلوکز در بافت های محیطی بدن می شود (جدول ۵-۴۱۸ را ببینید). متفورمین باعث فعال شدن پروتئین کیناز وابسته به AMP شده، از طریق ناقلین کاتیون های آلی وارد سلول ها می شود (گوناگونی این ناقلین بر پاسخ به متفورمین اثر می گذارد). گلوکاگون باعث تولید cAMP در هپاتوسیت ها می شود؛ شواهد اخیر نشان می دهند که متفورمین با پایین آوردن cAMP در هپاتوسیت ها (خاصیت ضد گلوکاگون) موجب کاهش تولید گلوکز در کبد می شود. متفورمین سبب کاهش گلوکز و انسولین ناشتای پلاسما، بهبود وضعیت لیپیدهای خون، و پیشبرد نسبی کاهش وزن می گردد. یک شکل طولانی رهش از این دارو وجود دارد که ممکن است عوارض گوارشی کمتری داشته باشد (اسهال، بی اشتها، تهوع، طعم فلزی). به علت شروع اثر نسبتاً آهسته این دارو و نشانه های گوارشی که در دوزهای بالای آن مشاهده می شود،



مورد منعوبیت	مواهب اختصاصی دارو	معايب اختصاصی دارو	مزايبی اختصاصی دارو	کاهش <sup>b</sup> HbA1C	نمونه‌ها	مکانسم عمل	تأرویلیدین دیونیا <sup>c***</sup>
بیماری کلیوی، داروهای که تحرک دستگاه گوارش را نیز کم می‌کنند	تسزریق، تسهوع، خطر کارسیوم مدولاری تروئید	هیپوگلیسمی همواره با محرکهای ترشح انسولین	کاهش وزن، عدم ایجاد هیپوگلیسمی	۰/۵-۱/۰	اگزوزناتاید، لیسراگلوواتاید، دولاکوتید	↑ مصرف گلوکز، کاهش تولید کبدی گلوکز و سایر اثرات آنابولیک	c,d,**** انسولین
بیماری کلیوی، داروهای که تحرک دستگاه گوارش را نیز کم می‌کنند	تسزریق، تسهوع، خطر کارسیوم مدولاری تروئید	هیپوگلیسمی همواره با محرکهای ترشح انسولین	کاهش وزن، عدم ایجاد هیپوگلیسمی	۰/۵-۱/۰	اگزوزناتاید، لیسراگلوواتاید، دولاکوتید	↑ انسولین، ↓ گلوکاگون، آهسته کردن تخلیه معده، احساس سیری	c,d,**** انسولین، GLP-1 <sup>c***</sup>
داروهای که تحرک دستگاه گوارش را نیز کم می‌کنند	تسزریق، تسهوع، خطر کارسیوم مدولاری تروئید	هیپوگلیسمی ناانسولین	کاهش گلوکز خون پس از غذا، کاهش وزن	۰/۲۵-۰/۵	پراملین ناید، دولاکوتید	آهسته کردن تخلیه معده	c,d,**** انسولین
پذیرش دشوار، موفقیت اندک در درازمدت	پذیرش دشوار، موفقیت اندک در درازمدت	هیپوگلیسمی ناانسولین	سایر فواید برای سلامتی	۱-۳	رژیم غذایی کم‌کالری و کم‌چربی، ورزش	↓ مقاومت به انسولین، ↑ ترشح انسولین	درمان تغذیه‌ای طبی و فعالیت فیزیکی <sup>c*</sup>

۱۵: نمونه‌های ارائه شده حداقل در یک کشور مصرف می‌شوند، اما ممکن است در ایالات متحده و سایر کشورها موجود نباشند. نمونه‌های ارائه شده ممکن است تمامی داروهای خانواده ذکر شده نباشند.

مقدار کاهش HbA<sub>1c</sub> تا حدودی به مقدار HbA<sub>1c</sub> در شروع درمان بستگی دارد. c: برای درمان دیابت نوع 2 استفاده شده است. d: همراه با انسولین برای درمان دیابت نوع 1 استفاده شده است.

هزینه داروها: \* ارزان؛ \* متوسط؛ \* بالا، \* متغیر.

توجه: برخی از داروهای که در درمان دیابت نوع ۲ استفاده می‌شوند، در جدول نیامده‌اند (متن را ببینید).



داروهای این گروه - به استثنای گلیپوراید - تمایل اندکی برای اتصال به این ایزوفورم دارند. علی رغم نگرانی‌های موجود در این رابطه که این دارو ممکن است بر پاسخ میوکارد به ایسکمی تأثیر بگذارد و به رغم مطالعات مشاهده‌ای که از افزایش خطر قلبی عروقی ناشی از سولفونیل اوره‌ها حکایت می‌کنند، بررسی‌های انجام شده افزایش مرگ و میر قلبی به دلیل مصرف گلیپوراید و دیگر داروهای این گروه را تأیید نکرده‌اند.

داروهای محرک ترشح انسولین - داروهایی که انتقال پیام از طریق گیرنده  $GLP-1$  را تقویت می‌کنند این‌نکرتین‌ها<sup>۵</sup> ترشح انسولین با تحریک گلوکز را تشدید می‌کنند (فصل ۴۱۷). داروهای  $GLP-1$  یا به صورت آگونیست  $GLP-1$  عمل می‌کنند، و یا فعالیت  $GLP-1$  درون‌زاد را تقویت می‌کنند، اکنون برای درمان دیابت نوع ۲ تأیید شده‌اند (جدول ۵-۴۱۸). این داروها باعث هیپوگلیسمی نمی‌شوند زیرا ترشح انسولین در اثر این‌نکرتین به گلوکز وابسته است (مگر اینکه به طور همزمان از داروی دیگری استفاده شود که می‌تواند باعث بروز هیپوگلیسمی شود - مثلاً سولفونیل اوره‌ها). اگزوناتاید<sup>۶</sup>، نسخه صناعی پپتیدی که ابتدا در بزاق هیولای  $Gila$  یافت شد ( $exendin-4$ )، آنالوگ  $GLP-1$  است. بر خلاف  $GLP-1$  طبیعی که نیمه عمر آن بیشتر از ۵ دقیقه است، تفاوت‌های توالی اسید آمینه‌های اگزوناتاید، آن را در مقابل آنزیمی که  $GLP-1$  را تخریب می‌کند (دی‌پپتیدیل پپتیداز IV [ $DPP-IV$ ])، مقاوم می‌سازد. بنابراین، اگزوناتاید دارای اثر طولانی شبیه به  $GLP-1$  است و به گیرنده‌های  $GLP-1$  که در جزایر پانکراس، دستگاه گوارش، و مغز یافت می‌شوند، متصل می‌گردد. لیراگلوتااید<sup>۷</sup>، یک آگونیست دیگر گیرنده  $GLP-1$ ، فقط در یک اسید آمینه با  $GLP-1$  طبیعی تفاوت دارد و به آن یک گروه آسیل چرب (همراه با یک توالی فاصله‌گذار<sup>۸</sup> از گاما - گلوتامیک اسید) متصل می‌باشد. لیراگلوتااید از طریق این گروه آسیل چرب به آلبومین و پروتئین‌های پلاسما متصل می‌گردد و این امر باعث طولانی‌شدن نیمه عمر آن می‌شود. آگونیست‌های گیرنده

کوتاه بودن نیمه عمر برخی از این داروها سبب شده، دوز مصرف آنها بیش از یک بار در روز باشد. سولفونیل اوره‌ها میزان گلوکز ناشتا و گلوکز پس از صرف غذا را کاهش می‌دهند و بنابراین باید مصرف آنها را در دوزهای کم شروع کرد و هر ۱ تا ۲ هفته بر اساس نتایج SMBG دوز آنها را افزایش داد. در کل، سولفونیل اوره‌ها انسولین را به‌صورت حاد افزایش داده و بنابراین باید مدت کوتاهی قبل از صرف غذا تجویز گردند؛ با این حال در مصرف طولانی‌مدت این داروها، ترشح انسولین حالت مداوم‌تری به خود می‌گیرد. گلاسیمیراید<sup>۱</sup> و گلیپیزاید<sup>۲</sup> را می‌توان بصورت دوز واحد روزانه تجویز کرد و نسبت به گلیپوراید به ویژه در بیماران مسن‌تر ارجحیت دارند. رپاگلینید<sup>۳</sup>، ناتگلینید<sup>۴</sup> متیگلینید جزء سولفونیل اوره‌ها نیستند ولی با کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP واکنش نشان می‌دهند. به علت کوتاه بودن نیمه عمر این داروها، معمولاً همراه با غذا یا بلافاصله قبل از غذا مصرف می‌شوند تا افزایش گلوکز پس از صرف غذا را جبران کنند.

داروهای محرک ترشح انسولین (به ویژه داروهای طولانی‌اثر) می‌توانند سبب بروز هیپوگلیسمی شدید و مداوم گردند، که این حالت به‌ویژه در افراد مسن رخ می‌دهد. هیپوگلیسمی معمولاً به علت تأخیر در غذا خوردن، افزایش فعالیت فیزیکی، مصرف الکل، یا نارسایی کلیوی ایجاد می‌شود. افرادی که مقدار زیادی از این داروها را مصرف کرده باشند دچار هیپوگلیسمی شدید و طولانی مدتی می‌شوند که نیازمند نظارت دقیق در بیمارستان می‌باشد (فصل ۴۲۰). اکثر سولفونیل اوره‌ها در کبد متابولیزه شده و متابولیت‌های حاصل از آنها (که برخی از آنها فعال هستند) از طریق کلیه‌ها دفع می‌شوند. بنابراین تجویز آنها به افرادی که اختلال قابل‌ملاحظه‌ای در عملکرد کبدی یا کلیوی دارند توصیه نمی‌شود. افزایش وزن که یکی از عوارض جانبی شایع درمان با سولفونیل اوره‌ها می‌باشد، در نتیجه افزایش سطح انسولین و بهبود کنترل گلوکز خون رخ می‌دهد. بعضی از سولفونیل اوره‌ها تداخلات قابل‌ملاحظه‌ای با الکل و برخی از داروها نشان می‌دهند، از جمله این داروها می‌توان به وارفارین، آسپیرین، کتوکونازول، مهارکننده‌های آلفا گلوکوزیداز، و فلوکونازول اشاره کرد. یک ایزوفورم شبیه به کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP، در میوکارد و مغز وجود دارد. همه

1- glimepiride  
3- Repaglinide  
5- incretins  
7- Liraglutide

2- glipizide  
4- nateglinide  
6- exenatide  
8- spacer

داروهای مهارکننده DPP-IV به صورت منفرد یا همراه با سایر داروهای خوراکی در بیماران مبتلا به دیابت نوع 2 استفاده می‌شوند. دوز این داروها را باید در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی کاهش داد. این داروها عوارض جانبی نسبتاً اندکی دارند. ظاهراً نگرانی‌هایی که در گذشته در خصوص عوارض جانبی داروهای آگونیست گیرنده GLP-1 و مهارکننده‌های DPP-IV بر پانکراس مطرح می‌شدند (پانکراتیت، ضایعات احتمالی پیش بدخیم) بی اساس بوده‌اند.

**مهارکننده‌های آلفاگلوکوزیداز** مهارکننده‌های آلفاگلوکوزیداز از طریق تأخیر در جذب گلوکز سبب کاهش هیپرگلیسمی پس از صرف غذا می‌شوند. این داروها تأثیری در مصرف گلوکز یا ترشح انسولین ندارند (جدول ۵-۴۱۸). هیپرگلیسمی پس از صرف غذا که به علت اختلال جذب گلوکز در کبد و محیط بدن رخ می‌دهد، نقش زیادی در بروز هیپرگلیسمی در دیابت شیرین نوع 2 بازی می‌کند. این داروها که درست قبل از هر وعده غذا مصرف می‌شوند، با مهار کردن آنزیمی که الیگوساکاریدها را در لومن روده به قندهای ساده تجزیه می‌کند، میزان جذب گلوکز را کاهش می‌دهند. درمان در ابتدا با دوز کم قبل از شام شروع شده و به تدریج طی چند هفته تا چند ماه تا حداکثر دوز آن افزایش داده می‌شود. عوارض جانبی عمده این داروها (اسهال، نفخ، اتساع شکمی) به علت افزایش ورود الیگوساکاریدها به روده بزرگ رخ می‌دهند که می‌توان با افزایش تدریجی دوز، این عوارض را کاهش داد. مهارکننده‌های آلفاگلوکوزیداز می‌توانند سطح سولفونیل اوره‌ها را افزایش داده و میزان بروز هیپوگلیسمی را نیز بیشتر کنند. از مصرف همزمان رزینهای اسیدهای صفراوی و آنتی‌اسیدها با این داروها باید خودداری کرد. در افراد مبتلا به بیماری‌های التهابی روده، گاستروپاریزی، و یا کسانی که میزان کراتینین سرم آنها بیشتر از  $177 \mu\text{mol/L}$  ( $2.0 \text{ mg/dL}$ ) است نباید از این داروها استفاده کرد. این دسته از داروها برخلاف سایر داروهای خوراکی پایین آورنده قند خون، قدرت زیادی در کاهش میزان هموگلوبین  $\text{HbA}_{1\text{C}}$  ندارند، ولی ویژگی منحصر به فرد آنها این است که میزان افزایش گلوکز پس از صرف غذا را حتی در افراد مبتلا به دیابت شیرین نوع 1 نیز کاهش می‌دهند. اگر هیپوگلیسمی ناشی از سایر درمانهای دیابت، در ضمن مصرف این داروها رخ دهد، بیمار باید گلوکز

GLP-1، ترشح انسولین با تحریک گلوکز را افزایش می‌دهند، ترشح گلوکاگون را سرکوب می‌کنند، و سرعت تخلیه معده را کم می‌کنند. این داروها سبب تشدید افزایش وزن نمی‌شوند؛ و در واقع، اکثر بیماران با مصرف این دارو کاهش وزن و کاهش اشتهاى مختصرى را تجربه می‌کنند. تجویز این داروها را باید از دوز پایین آغاز نمود تا عوارض جانبی آغازین این داروها به حداقل برسد (حالت تهوع، عارضه محدودکننده مصرف این دارو است). اگزاناتاید که با فرمولاسیون‌هایی برای مصرف روزانه دو بار در روز و تزریقات هفتگی تهیه شده است را می‌توان در ترکیب با متفورمین یا سولفونیل اوره‌ها و تiazolidinedione‌ها استفاده کرد. برخی از بیماران که از داروهای محرک ترشح انسولین استفاده می‌کنند ممکن است به کم کردن این فرآورده‌ها برای جلوگیری از افت قند نیازمند شوند. عوارض جانبی اصلی این داروها عبارتند از: تهوع، استفراغ، و اسهال؛ لیراگلتاید به علت افزایش خطر بروز تومورهای سلول C تیروئید در جوندگان در جعبه سیاه هشدار FDA قرار گرفته است و مصرف آن در افراد مبتلا به کارسینوم مدولری تیروئید و نئوپلازی متعدد غدد درون‌ریز ممنوع می‌باشد. از آنجا که این داروها سرعت تخلیه معده را کم می‌کنند، ممکن است بر جذب سایر داروها تأثیر داشته باشند. اینکه آیا داروهای آگونیست گیرنده GLP-1 باعث افزایش بقای سلول‌های بتا می‌شوند، تکثیر سلول‌های بتا را تشدید می‌کند، و یا سیر طبیعی دیابت نوع 2 را تغییر می‌دهند، هنوز معلوم نشده است. سایر شکل‌های دارویی و آگونیست‌های گیرنده GLP-1 در دست تحقیق و بررسی هستند.

**مهارکننده‌های DPP-IV** از تخریب GLP-1 طبیعی جلوگیری می‌کنند و بنابراین، تأثیر اینکرتین را افزایش می‌دهند. DPP-IV که به صورت گسترده‌ای بر سطح سلول‌های اندوتلیال و برخی از لنفوسیت‌ها بیان می‌شود، طیف وسیعی از پپتیدها را تخریب می‌کند و مختص GLP-1 نیست. مهارکننده‌های DPP-IV ترشح انسولین را در غیاب هیپوگلیسمی یا اضافه وزن، افزایش می‌دهند و به نظر می‌رسد که بر سطح قند خون پس از صرف غذا تأثیر بیشتری داشته باشند. زمانی که از آگونیست گیرنده GLP-1 استفاده می‌شود، در مقایسه با زمانی که از مهارکننده‌های DPP-IV استفاده می‌شود، سطح فعالیت GLP-1 بیشتر است.

مصرف کند، چون در این حالت تجزیه و جذب کربوهیدراتهای مرکب با تأخیر صورت می‌گیرد.

**تiazولیدیندیونها** تiazولیدیندیونها (جدول ۵-۴۱۸) مقاومت به انسولین را کاهش می‌دهند. این داروها به یک گیرنده هسته‌ای متصل می‌شوند (گیرنده گاما فعال شده بوسيله تکثیر کننده پراکسی‌زوم<sup>۱</sup>، PPAR- $\gamma$ ) که با گیرنده X ریتینوئید، یک هترودایمر تشکیل می‌دهد. گیرنده PPAR- $\gamma$  بیشتر از همه در سلول‌های چربی یافت می‌شود، ولی در سطوح کمتری در بسیاری از بافت‌های دیگر نیز یافت می‌شود. آگونیست‌های این گیرنده، تعداد زیادی از ژنها را تنظیم می‌کنند، تمایز سلول‌های چربی را به پیش می‌برند، انباشت چربی در کبد را کاهش داده، ذخیره‌سازی اسید چرب را افزایش می‌دهند. تiazولیدیندیونها سبب تقویت روند تغییر توزیع چربی، از قسمتهای مرکزی به سمت محیط بدن می‌شوند. مقدار انسولین موجود در گردش خون با استفاده از تiazولیدیندیونها کم می‌شود، که نشان‌دهنده کاهش مقاومت به انسولین می‌باشد. اگرچه مقایسه مستقیمی در این رابطه انجام نشده است، ولی به نظر می‌رسد که دو داروی این گروه که در حال حاضر رایج هستند کارایی مشابهی دارند. داروی نمونه این دسته از داروها، تروگلیتازون<sup>۲</sup> بود که به علت گزارش‌هایی مبنی بر سمیت کبدی و همراهی این دارو با واکنش‌های ایدیوسنکراتیک کبدی که گاهی منجر به نارسایی کبدی می‌شد، از بازار مصرف ایالات متحده خارج شده است. به نظر نمی‌رسد که روزیگلیتازون و پیوگلیتازون، سبب ایجاد ناهنجاری‌های کبدی شوند که با مصرف تروگلیتازون مشاهده می‌شد. با این حال FDA توصیه می‌کند که تست‌های عملکرد کبدی قبل از شروع درمان با تiazولیدیندیونها انجام شوند.

روزیگلیتازون سبب افزایش خفیف LDL، HDL، و تری‌گلیسریدها می‌شود. پیوگلیتازون HDL را به میزان بیشتر و LDL را به میزان کمتری بالا می‌برد، ولی تری‌گلیسریدها را پایین می‌آورد. اهمیت بالینی تغییرات لیپیدها با مصرف این داروها، مشخص نشده است، و تعیین آن نیز آسان نیست، چون اکثر بیماران مبتلا به دیابت نوع 2، با یک داروی استاتینی نیز تحت درمان هستند.

مصرف تiazولیدیندیونها باعث افزایش وزن بدن

(۳-۳Kg)، کاهش اندکی در هماتوکریت، و افزایش خفیفی در حجم پلاسما می‌شود. ادم محیطی و نارسایی احتقانی قلب در افراد تحت درمان با این داروها شایعتر است. مصرف این داروها در بیماران مبتلا به اختلال کبدی یا نارسایی احتقانی قلب (کلاس III یا IV) ممنوع است. FDA هشدار داده است که موارد نادری از بیمارانی که از این داروها استفاده می‌کنند، ممکن است تشدید ادم دیابتی ماکولا را تجربه نمایند. افزایش خطر شکستگی‌ها، در زنانی که از این داروها استفاده می‌کنند مشاهده شده است. نشان داده شده است که مصرف تiazولیدیندیونها سبب القای تخمک‌گذاری در زنان سنین قبل از یائسگی و مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کستیک می‌گردد. زنان باید از احتمال حاملگی خود اطلاع داشته باشند، چون بی‌خطر بودن تiazولیدیندیونها در حاملگی اثبات نشده است.

نگرانی‌های به وجودآمده در مورد افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی با مصرف روزیگلیتازون باعث محدودیت قابل توجه مصرف این دارو شده است. این دارو در سال ۲۰۰۷ در "جعبه سیاه" هشدار FDA قرار گرفت. با این حال، براساس اطلاعات جدید، FDA در رهنمودهای خود تجدیدنظر کرده و روزیگلیتازون را با دیگر داروهای دیابت نوع ۲ در یک دسته قرار داده است. به دلیل احتمال افزایش خطر سرطان مثانه، FDA در حال بررسی ایمنی پیوگلیتازون است.

### مهارکننده‌های هم انتقال‌دهنده‌های سدیم - گلوکز

**۲ (SLGT2)** این داروها (جدول ۵-۴۱۸) از طریق مهار انتخابی این هم انتقال‌دهنده، سطح گلوکز خون را پایین می‌آورند؛ این انتقال‌دهنده تقریباً به صورت انحصاری در لولهٔ پیچ‌خوردۀ نزدیک کلیه بیان می‌شود. مهار این انتقال‌دهنده‌ها مانع بازجذب گلوکز شده، آستانهٔ کلیوی گلوکز را پایین آورده و منجر به افزایش دفع ادراری گلوکز می‌شود. بنابراین عملکرد این داروها در پایین آوردن سطح گلوکز مستقل از انسولین بوده و به تغییر در حساسیت به انسولین یا افزایش ترشح آن وابسته نیست. از آنجا که این دسته از داروها، جدیدترین داروهای دیابت نوع ۲ هستند (جدول ۵-۴۱۸). تجربهٔ بالینی

1- peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$

2- troglitazone

کاهش وزن شدیدی داشته‌اند، افراد مبتلا به بیماری زمینه‌ای کلیوی یا کبدی که قادر به مصرف داروهای خوراکی کاهنده گلوکز خون نیستند، یا افراد بستری در بیمارستان و کسانی که ناخوشی حادی دارند. درمان با انسولین در نهایت برای تعداد بسیار زیادی از افراد مبتلا به دیابت شیرین نوع 2 لازم خواهد شد؛ علت این امر، طبیعت پیشرونده این بیماری و کمبود نسبی انسولینی است که در بیماران مبتلا به دیابت طول‌کشیده بوجود می‌آید. عدم تمایل پزشک و بیمار غالباً شروع درمان با انسولین را به تأخیر می‌اندازد، ولی در بیمارانی که به مقادیر هدف گلوکز خون دست نیافته‌اند، درمان با انسولین سبب بهبود کنترل گلوکز و ارتقای سلامت می‌شود.

از آنجا که در این بیماری ترشح انسولین درون‌زاد ادامه یافته و تا حدی اثرات ناشی از مصرف کالری‌ها در هنگام صرف غذا را جبران می‌کند، بنابراین معمولاً برای شروع درمان از یک دوز واحد انسولین طولی‌ال‌اثر استفاده می‌شود (۰/۴-۰/۳ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز)، که هنگام غروب (NPH) یا درست قبل از خواب (NPH)، گلازژین، دتیمیر تزریق می‌گردد. چون هیپرگلیسمی ناشتا و افزایش تولید گلوکز کبدی از ویژگی‌های بارز دیابت شیرین نوع 2 هستند، مطالعات بالینی نشان داده‌اند که تزریق انسولین قبل از خواب مؤثرتر از دوز واحد انسولین صبحگاهی است. تجویز گلازژین در موقع خواب، کمتر از انسولین NPH سبب هیپوگلیسمی شبانه می‌شود. بعضی از پزشکان ترجیح می‌دهند که از یک دوز نسبتاً کم و ثابت (۵ تا ۱۵ واحد) یا یک دوز وابسته به وزن (۰/۲ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)، برای شروع تجویز انسولین طولانی‌اثر استفاده کنند. دوز انسولین را سپس می‌توان برحسب نتایج SMBG، هر بار ۱۰٪ افزایش داد. تجویز انسولین طولانی‌اثر در موقع خواب یا صبح‌ها را می‌توان با مصرف داروهای خوراکی کاهنده گلوکز همراه کرد. در ابتدا ممکن است مقدار انسولین پایه کافی باشد، ولی با پیشرفت دیابت، غالباً تجویز انسولین در هنگام صرف غذا (به صورت تزریق‌های متعدد) لازم خواهد بود (به رژیم‌های انسولین در درمان دیابت نوع 1 مراجعه کنید). سایر شکل‌های انسولین که ترکیبی از انسولین‌های کوتاه‌اثر و طولانی‌اثر را دارند (جدول ۴-۴۱۸) گاهی به دلیل سهولت مصرف، در بیماران مبتلا به دیابت

در مورد آنها محدود است. به دلیل افزایش گلوکز ادرار، عفونت‌های ادراری یا واژینال در پی مصرف آنها افزایش می‌یابد؛ همچنین تأثیر آنها در افزایش دیورز ممکن است حجم خارج عروقی را کاهش دهد. هم‌زمان با تأیید کاناکلیفلوزین توسط FDA در سال ۲۰۱۳، مطالعاتی با موضوع بررسی این دارو از نظر عواقب قلبی عروقی و همچنین میزان خطر ابتلا به سرطان‌های دستگاه ادراری و مثانه آغاز شد.

#### سایر درمان‌های دیابت نوع 2

رژین‌های اتصال‌یابنده به اسیدهای صفراوی شواهد نشان می‌دهند که اسیدهای صفراوی با استفاده از سیستم علامت‌دهی از طریق گیرنده‌های هسته‌ای ممکن است در متابولیسم اثر داشته باشند. متابولیسم اسیدهای صفراوی در دیابت نوع 2 غیرطبیعی می‌باشد. colesevelam که نوعی رژین اتصال‌یابنده به اسیدهای صفراوی است، جهت درمان دیابت نوع 2 تأیید شده است (این دارو برای درمان هیپرکلسترولمی نیز تأیید شده است). از آنجا که رژین‌های اتصال‌یابنده به اسیدهای صفراوی به مقدار اندکی به گردش خون سیستمیک جذب می‌شوند، نحوه اثر این داروها بر کاهش گلوکز خون مشخص نمی‌باشد. شایع‌ترین عوارض جانبی این دارو، عوارض گوارشی هستند (یبوست، درد شکم و تهوع). رژین‌های اتصال‌یابنده به اسیدهای صفراوی می‌توانند باعث افزایش تری‌گلیسیریدهای پلاسما شوند و باید در بیمارانی که استعداد هیپرتری‌گلیسیریدمی دارند با احتیاط مصرف گردند. نقش این گروه دارویی در درمان دیابت نوع 2 هنوز مشخص نشده است.

بروموکریپتین یک فرآورده دارویی حاوی بروموکریپتین (آگونیست گیرنده دوپامین) به نام Cycloset برای درمان دیابت نوع 2 توسط FDA مورد تأیید قرار گرفته است. با این حال نقش این فرآورده در درمان دیابت نوع 2 مشخص نیست.

درمان با انسولین در دیابت شیرین نوع 2 انسولین باید به عنوان اولین درمان در افراد مبتلا به دیابت شیرین نوع 2 در نظر گرفته شود، به ویژه در مورد بیماران لاغر یا آنهایی که



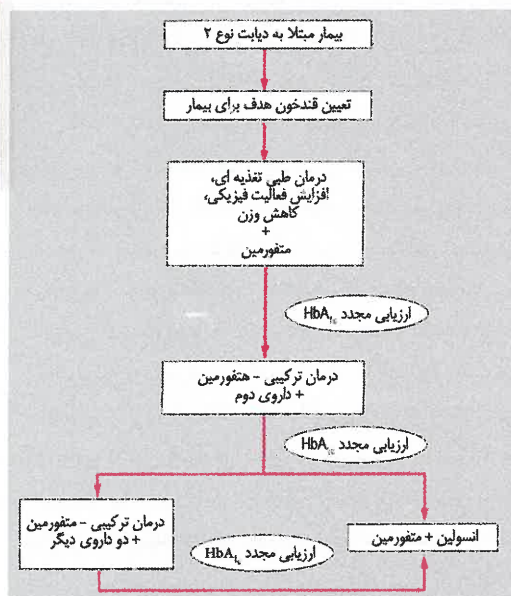
نوع 2 به کار می‌روند، ولی به این ترتیب نمی‌توان مقادیر انسولین کوتاه اثر و طولانی‌اثر را مستقل از هم تنظیم نمود و غالباً نتیجه آن در کنترل قند خون به خوبی استفاده از رژیم‌های پایه / یکجا نخواهد بود. در برخی بیماران خاص مبتلا به دیابت نوع 2 می‌توان از دستگاه‌های انفوزیون انسولین استفاده کرد.

انتخاب اولین داروی پایین آورنده گلوکز خون — میزان هیپرگلیسمی و سطح هدف‌گذاری شده برای قند خون بیمار (قسمت تعیین قند خون هدف را ببینید) در انتخاب اولین شکل درمان مؤثر است. با فرض اینکه حداکثر فواید ناشی از MNT و افزایش فعالیت فیزیکی حاصل شده باشند، بیمارانی که دچار هیپرگلیسمی خفیف تا متوسط هستند [گلوکز ناشتای پلاسما کمتر از  $13.9 \text{ mmol/L}$  یا  $250 \text{ mg/dL}$ ] غالباً به تجویز یک داروی واحد خوراکی پایین آورنده گلوکز خون پاسخ خوبی می‌دهند. بیمارانی که هیپرگلیسمی شدیدتری دارند [گلوکز ناشتای پلاسما بیشتر از  $13.9 \text{ mmol/L}$  یا  $250 \text{ mg/dL}$ ] با تجویز تنها یک داروی خوراکی ممکن است به‌صورت نسبی پاسخ دهند، ولی احتمال اینکه به این ترتیب سطح گلوکز خون آنها طبیعی شود اندک است. می‌توان به‌صورت مرحله به مرحله اقدام کرد و درمان را ابتدا با یک دارو شروع نمود و سپس داروی دیگری را اضافه کرد تا گلوکز خون به حد مطلوب برسد (به قسمت «درمان با ترکیبی از داروهای پایین آورنده قند خون» در ادامه بحث توجه نمایید). درمان بیمارانی را که مبتلا به هیپرگلیسمی شدید هستند [گلوکز ناشتای پلاسما بیشتر از  $13.9 \text{ mmol/L}$  یا  $250 \text{ mg/dL}$ ] و یا بیمارانی که به هیپرگلیسمی علامتدار دچار می‌شوند، می‌توان با انسولین شروع کرد. رویکرد مذکور بر این منطق استوار است که هرچه کنترل گلوکز خون سریعتر صورت گیرد، میزان «مسمومیت با گلوکز» در سلول‌های جزایر پانکراس کاهش یافته، ترشح انسولین درون‌زاد بهتر می‌شود، و احتمال تأثیر داروهای خوراکی کاهنده گلوکز خون افزایش می‌یابد که در این صورت می‌توان تجویز انسولین را قطع کرد.

تجارب بالینی قابل‌ملاحظه‌ای در مورد استفاده از سولفونیل اوره‌ها و متفورمین وجود دارد، چون این داروها از چند دهه پیش مورد استفاده قرار گرفته‌اند. به نظر می‌رسد که مهارکننده‌های آلفاگلوکوزیداز، آگونیست‌های گیرنده  $\text{GLP-1}$ ، مهارکننده‌های  $\text{DPP-IV}$ ، تiazolidinediones و مهارکننده‌های  $\text{SLGT2}$  نیز با بهتر کردن کنترل گلوکز خون سبب کاهش عوارض مرتبط با دیابت شیرین می‌گردند، اگرچه اطلاعات طولانی‌مدت در این زمینه هنوز در دسترس نیستند.

انسولین، همگی برای درمان تک دارویی دیابت شیرین نوع 2 مورد تأیید قرار گرفته‌اند. اگرچه هر دسته از داروهای خوراکی کاهنده گلوکز خون مزایا و معایب خاص خود را دارند (جدول ۵-۴۱۸)، ولی نقاط اشتراک مشخصی بین آنها وجود دارد: (۱) داروهای محرک ترشح انسولین، بی‌گوانیدها، آگونیست‌های گیرنده  $\text{GLP-1}$  و تiazolidinediones تا حدود مشابهی سبب بهبود کنترل گلوکز خون می‌شوند (۱ تا ۲٪ کاهش در  $\text{HbA}_{1c}$ ) و در این رابطه مؤثرتر از مهارکننده‌های آلفاگلوکوزیداز، مهارکننده‌های  $\text{DPP-IV}$  و مهارکننده‌های  $\text{SLGT2}$  می‌باشند؛ (۲) با در نظر گرفتن بهبود مشابهی که این داروها در کنترل گلوکز خون بوجود می‌آورند، هیچ کدام از این دسته‌های دارویی مزیت بالینی بر دیگری نداشته و هر دارویی که کنترل گلوکز خون را بهبود بخشد، مفید خواهد بود؛ (۳) داروهای محرک ترشح انسولین، آگونیست‌های گیرنده  $\text{GLP-1}$ ، مهارکننده‌های  $\text{DPP-IV}$ ، مهارکننده‌های آلفاگلوکوزیداز و مهارکننده‌های  $\text{SLGT2}$ ، گلوکز پلاسما را بلافاصله کاهش می‌دهند، درحالی‌که اثر بی‌گوانیدها و تiazolidinediones در کاهش گلوکز خون، چند هفته بعد ظاهر می‌شوند؛ (۴) همه انواع این داروها برای تمام افراد مبتلا به دیابت شیرین نوع 2 مؤثر نیستند؛ (۵) بی‌گوانیدها، مهارکننده‌های آلفاگلوکوزیداز، آگونیست‌های گیرنده  $\text{GLP-1}$ ، مهارکننده‌های  $\text{DPP-IV}$ ، تiazolidinediones و مهارکننده‌های  $\text{SLGT2}$ ، مستقیماً سبب بروز هیپوگلیسمی نمی‌شوند؛ (۶) اکثر بیماران در نهایت نیازمند خواهند بود که با بیش از یک دسته از داروهای خوراکی کاهنده گلوکز یا انسولین درمان شوند، که این امر بازتاب طبیعت پیشرونده دیابت شیرین نوع 2 می‌باشد؛ و (۷) مدت کنترل گلوکز خون توسط گلیسیراید نسبت به متفورمین یا روزیگلیتازون اندکی کمتر است.

تجارب بالینی قابل‌ملاحظه‌ای در مورد استفاده از سولفونیل اوره‌ها و متفورمین وجود دارد، چون این داروها از چند دهه پیش مورد استفاده قرار گرفته‌اند. به نظر می‌رسد که مهارکننده‌های آلفاگلوکوزیداز، آگونیست‌های گیرنده  $\text{GLP-1}$ ، مهارکننده‌های  $\text{DPP-IV}$ ، تiazolidinediones و مهارکننده‌های  $\text{SLGT2}$  نیز با بهتر کردن کنترل گلوکز خون سبب کاهش عوارض مرتبط با دیابت شیرین می‌گردند، اگرچه اطلاعات طولانی‌مدت در این زمینه هنوز در دسترس نیستند.



**شکل ۳-۴۱۸** کنترل گلوکز خون در دیابت نوع ۲. برای توضیح در مورد درمان هیپرگلیسمی شدید یا هیپرگلیسمی علامتدار، به متن رجوع کنید. داروهایی که می‌توان همراه با متفورمین بکار برد عبارتند از: محرک‌های ترشح انسولین، تiazolidinedioneها، مهارکننده‌های آلفاگلوکوزیداز، مهارکننده‌های DPP-IV؛ آگونیست‌های گیرنده GLP-1، مهارکننده‌های SLGT2 و انسولین. HbA<sub>1c</sub>، هموگلوبین A<sub>1c</sub>.

خوراکی سوم یا انسولین پایه را به درمان اضافه کرد (**شکل ۳-۴۱۸**). رویکردهای درمانی در کشورهای مختلف تفاوت قابل توجهی دارند. برای مثال، در کشورهای جنوب آسیا (هند) از مهارکننده‌های آلفاگلوکوزیداز به فراوانی استفاده می‌شود، اما استفاده از آنها در آمریکا و آسیا نادر است. مشخص نیست این تفاوت ریشه در تفاوت بودن بیماری دیابت در این در منطقه دارد یا صرفاً به ترجیح پزشکان باز می‌گردد.

هنگامی که دیابت شیرین نوع 2 وارد مرحله کمبود نسبی انسولین می‌شود (همانگونه که در دیابت شیرین طول کشیده مشاهده می‌گردد)، انسولین نیز برای درمان بیماری ضروری

تیازولیدینونها از نظر تئوری داروهای جذابی هستند، چون مقاومت به انسولین را که یک ناهنجاری اساسی در دیابت شیرین نوع 2 می‌باشد هدف قرار می‌دهند. با این حال، همه این داروها در حال حاضر گرانتر از متفورمین و سولفونیل اوره‌ها هستند.

یک الگوریتم درمانی قابل قبول برای شروع درمان که مورد تأیید چندین مرجع معتبر (AACE, IDF, 'EASD, ADA) قرار گرفته است، استفاده از متفورمین به عنوان اولین دارو است، چون در مورد کارایی و عوارض جانبی آن اطلاعات کافی وجود داشته و قیمت آن نیز نسبتاً کم است (شکل ۳-۴۱۸). مزایای متفورمین عبارت‌اند از: کاهش وزن خفیف، پایین آوردن میزان انسولین، و بهبود خفیف وضعیت لیپیدها. بر اساس نتایج اندازه‌گیری‌های SMBG و HbA<sub>1c</sub>، می‌توان دوز متفورمین را افزایش داد تا سطح مطلوب کنترل گلوکز خون حاصل شود و یا مقدار مصرف دارو به حداکثر برسد. در صورتی که بیمار متفورمین را تحمل نکند، آغاز درمان با داروهای محرک ترشح انسولین یا مهارکننده‌های DPP-IV معقول خواهد بود.

درمان ترکیبی با داروهای پایین آورنده گلوکز خون. بعضی از روشهای ترکیب عوامل دارویی برای درمان دیابت شیرین نوع 2 با موفقیت همراه بوده‌اند. (متفورمین + داروی خوراکی دوم، متفورمین + آگونیست گیرنده GLP-1 یا متفورمین + انسولین) دوز این داروها در روشهای ترکیبی مشابه کاربرد جداگانه آنها است. از آنجا که مکانیسم عمل داروهای اول و دوم با یکدیگر متفاوت است، معمولاً تأثیر آنها بر کنترل گلوکز خون به یکدیگر اضافه می‌شود. در خصوص مزیت و برتری انتخاب یکی از این ترکیب‌ها بر سایرین اطلاعات اندکی در دست است. قیمت این داروها با یکدیگر تفاوت فاحشی دارد (جدول ۵-۴۱۸) و همین موضوع معمولاً نقش مهمی در انتخاب دارو ایفا می‌کند. ترکیبهای متعددی از داروهای خوراکی با مقدار ثابت، موجود است، ولی مدرکی مبنی بر برتری این روش نسبت به افزایش تدریجی مقدار داروی اول تا حداکثر، و سپس افزودن داروی دوم، وجود ندارد. اگر کنترل کافی گلوکز با ترکیب دو دارو میسر نشود (براساس نتایج اندازه‌گیری HbA<sub>1c</sub> هر ۳ ماه یکبار)، باید یک داروی

می‌تواند تحمل گلوکز را به حالت طبیعی درآورد و یکی از انتخابهای مهم درمانی در دیابت نوع 1 همراه با بیماری کلیوی مرحله نهایی محسوب می‌شود، اگرچه استفاده از این روش نیازمند تجارب زیادی بوده و با عوارض جانبی ناشی از مهار ایمنی نیز همراه می‌باشد. در پیوند جزایر پانکراس نیز مشکل جدا کردن این جزایر و ادامه حیات این پیوند وجود دارد، و لذا تحقیقات بالینی در این زمینه همچنان ادامه دارد. بسیاری از مبتلایان به دیابت شیرین نوع 1 که مدت طولانی به این بیماری دچار بوده‌اند، هنوز هم مقادیر بسیار اندکی انسولین تولید می‌کنند یا در پانکراس خود دارای سلول‌های حاوی انسولین هستند. این امر نشان می‌دهد که سلول‌های بتا با سرعت آهسته‌ای بازسازی می‌شوند، ولی فرآیند خودایمنی، به سرعت آنها را تخریب می‌کند. به همین دلیل، در حال حاضر تلاشهایی در دست انجام است تا هم در زمان تشخیص و هم سال‌ها پس از تشخیص دیابت شیرین نوع 1، فرآیند خودایمنی سرکوب شود و بازسازی سلول‌های بتا تحریک گردد. امروزه با ابداع فن‌آوری پایش مداوم گلوکز، امکان بهره‌گیری از پمپ‌های مدار بسته، که مقدار مناسبی از انسولین را در پاسخ به تغییر سطح گلوکز، انفوزیون می‌کنند، فراهم شده است. پمپ‌های دو هورمونی حاوی انسولین و گلوکاگون در دست تهیه هستند. درمان‌های جدید در دست ابداع برای دیابت نوع 2 عبارتند از: فعال‌کننده‌های گلوکوکیناز، مهارکننده  $\beta 1$  - هیدروکسی دهیدروژناز - 1، آگونیست‌های GPR40، آنتی‌بادی‌های تک دودمانی جهت کاهش التهاب و Salsalate.

جراحی Bariatric برای افراد دچار چاقی شدید و مبتلا به دیابت نوع 2 به طور قابل توجهی امیدبخش بوده است - گاهی با بهبود دیابت یا کاهش قابل توجه در دوز مورد نیاز داروهای کاهنده قند خون همراه بوده است (فصل ۴۱۶). چندین کارآزمایی بالینی بزرگ نشان داده‌اند که در درمان دیابت نوع 2 جراحی Bariatric در مقایسه با درمان دارویی تأثیر بسیار بیشتری دارد؛ تداوم داشتن این درمان (یا بهبود)، کاملاً مشخص نیست. براساس رهنمودهای بالینی ADA، در افراد مبتلا به دیابت شیرین با BMI بیشتر از  $35\text{kg/m}^2$  باید جراحی Bariatric انجام شود.

خواهد بود. علامت این مرحله، کنترل ناکافی گلوکز خون علی‌رغم تجویز یک یا دو داروی خوراکی پایین آورنده گلوکز می‌باشد. در بیمارانی که گلوکز خون آنها در حد مطلوب کنترل نمی‌شود، می‌توان انسولین را به تنهایی یا همراه با داروهای خوراکی مورد استفاده قرار داد. برای مثال، یک دوز واحد انسولین طولیل‌الاثر که در هنگام خواب تجویز می‌شود، همراه با مصرف متفورمین مؤثر خواهد بود. در مقابل زمانی که درمان با انسولین آغاز شود، استفاده از داروهای محرک ترشح انسولین کاربرد زیادی نخواهد داشت. تجربه استفاده ترکیبی از اینکرتین و انسولین محدود است. با افت بیشتر تولید انسولین درون‌زاد، تزریقات متعدد انسولین طولیل‌الاثر و کوتاه اثر برای کنترل افزایش گلوکز خون پس از مصرف غذا ضروری خواهد بود. این رژیم‌های انسولینی مشابه رژیم‌های ترکیبی انسولین‌های با اثر طولانی و کوتاه اثر هستند که قبلاً برای دیابت شیرین نوع 1 شرح داده شد. از آنجا که هیپوگلیسمی در دیابت شیرین نوع 2 حالت باثبات‌تری دارد، این رژیم‌ها را می‌توان هر ۲ تا ۳ روز و بر اساس نتایج گلوکز ناشتای خون، به میزان ۱۰٪ افزایش داد. افزایش وزن و هیپوگلیسمی عوارض جانبی عمده درمان با انسولین هستند. در صورت افت تولید انسولین درون‌زاد و تداوم مقاومت به انسولین، ممکن است دوز مورد نیاز انسولین روزانه به میزان زیادی افزایش پیدا کند (۱ تا ۲ واحد به ازای هر کیلوگرم در روز). افرادی که روزانه بیش از  $1\text{unit/kg}$  به انسولین با اثر طولانی احتیاج دارند، باید به همراه انسولین از متفورمین یا یکی از تیازولیدینونها نیز استفاده نمایند. اضافه کردن متفورمین یا یک داروی تیازولیدینون می‌تواند نیاز به انسولین را در بعضی از افراد مبتلا به دیابت شیرین نوع 2 کاهش دهد، در ضمن اینکه کنترل گلوکز خون در حد مطلوب حفظ شده و یا بهتر خواهد شد. تجویز انسولین به همراه یک تیازولیدینون، موجب افزایش وزن و ادم محیطی می‌شود. افزودن یک تیازولیدینون دیون به رژیم انسولین، ممکن است کاهش مقدار انسولین را ایجاب کند تا از بروز هیپوگلیسمی اجتناب شود. بیمارانی که به دوزهای بالاتر انسولین نیاز دارند بیش از ۲۰۰ واحد در روز) را می‌توان با U-500 درمان کرد.

### روشهای درمانی نو ظهور

پیوند کامل پانکراس (که همزمان با پیوند کلیه انجام می‌شود)

## عوارض درمان دیابت شیرین

همانند سایر روشهای درمانی، در مورد تلاش برای کنترل گلوکز خون نیز باید فواید این درمان را در مقابل خطرات آن مورد ارزیابی قرار داد (فصل ۵-۴۱۸). عوارض جانبی درمان شدید دیابت عبارتند از: افزایش تعداد دفعات هیپوگلیسمی شدید، افزایش وزن، افزایش هزینه‌های اقتصادی، وابستگی بیشتر بیمار. در مطالعه DCCT، کیفیت زندگی بیماران در گروه درمان شدید بسیار مشابه افراد گروه درمان استاندارد بود. وخیم‌ترین عارضه درمان دیابت شیرین، هیپوگلیسمی است؛ درمان هیپوگلیسمی با گلوکز خوراکی یا تزریق گلوکاگون، در فصل ۴۲۰ تشریح شده است. در صورت بروز هیپوگلیسمی شدید و مکرر، می‌بایست رژیم درمان را بررسی کرد و مقدار هدف گلوکز خون را مورد تجدید نظر قرار داد. افزایش وزن نیز در اکثر روشهای درمانی که کنترل گلوکز خون را بهتر می‌کنند دیده می‌شود (از جمله در درمان با انسولین، داروهای محرک ترشح انسولین، تiazولیدینونها)، اگرچه این عارضه در بعضی از روشهای درمانی مشاهده نمی‌شود (مثل مصرف متفورمین و مهارکننده‌های آلفا گلوکزیداز، آگونیست‌های گیرنده GLP-1، مهارکننده‌های DPP-IV). علت افزایش وزن، تا حدودی ناشی از وجود اثرات آنابولیک انسولین و کاهش دفع گلوکز از ادرار می‌باشد. به علت اختلاف نظرهای اخیر در مورد میزان بهینه گلوکز خون و نگرانی در مورد بی‌خطر بودن انتخاب این مقادیر به عنوان هدف درمانی، اکنون FDA به عنوان قسمتی از ارزیابی یک دارو جهت درمان دیابت نوع 2، اطلاعات مربوط به ایمنی قلبی - عروقی دارو را نیز مورد بررسی قرار می‌دهد.

## اختلالات حاد مرتبط با هیپرگلیسمی شدید

مبتلایان به دیابت نوع ۱ و ۲ و هیپرگلیسمی شدید (بیش از  $16 \text{ mmol/L}$  [ $300 \text{ mg/dl}$ ]) باید از نظر ثبات بالینی مورد بررسی قرار گیرند؛ این بررسی‌ها شامل ارزیابی وضعیت روانی و هیدراسیون آنها می‌شود. با توجه به بیمار و سرعت و مدت هیپرگلیسمی شدید، ممکن است وی نیازمند درمان‌های سریع‌تر و شدیدتری برای کاهش گلوکز خون

باشد. با این حال، بسیاری از بیماران مبتلا به دیابت و هیپرگلیسمی کنترل نشده، علائم اندکی دارند. پزشک باید بسنجد که آیا وضعیت بیمار پایدار است یا وی نیازمند بررسی از نظر کتواسیدوز دیابتی یا هیپرگلیسمی هیپراسمولار است. وقتی که همزمان با یک بیماری دیگر یا همراه با علائمی مثل تهوع، استفراغ یا درد شکمی، گلوکز پلاسمایی فرد مبتلا به دیابت نوع ۱، بیش از  $16 \text{ mmol/L}$  ( $300 \text{ mg/dl}$ ) باشد، باید کتون‌ها (که نشان‌دهنده کتواسیدوز دیابتی هستند) اندازه‌گیری شوند. اندازه‌گیری بتا‌هیدروکسی بوتیرات خون نسبت به آزمایش‌های ادراری که بر پایه نیتروپروسید هستند، ارجح است؛ چرا که آزمایش‌های ادراری مذکور تنها استواسات و استون را اندازه‌گیری می‌کنند.

کتواسیدوز دیابتی<sup>۱</sup> (DKA) و وضعیت هیپراسمولار هیپرگلیسمیک<sup>۲</sup> (HHS) اختلالات حاد و شدیدی هستند که مستقیماً با دیابت مرتبط هستند. DKA را قبلاً علامت اصلی<sup>۳</sup> دیابت نوع 1 می‌دانستند، ولی این حالت در افراد فاقد ویژگیهای ایمونولوژیک دیابت نوع 1 و همچنین در کسانی که بعداً می‌توان آنها را با داروهای خوراکی کاهنده گلوکز خون درمان کرد نیز رخ می‌دهد؛ افراد مذکور، چاق، و مبتلا به دیابت نوع 2 و اغلب از تبار اسپانیولی یا از آمریکایی‌های آفریقایی‌تبار هستند. HHS عمدتاً در افراد مبتلا به دیابت نوع 2 دیده می‌شود. هر دوی این اختلالات با کمبود مطلق یا نسبی انسولین، کاهش حجم مایعات بدن، و ناهنجاری‌های اسید و باز همراه‌اند. DKA و HHS در امتداد طیفی از هیپرگلیسمی با یا بدون کتوز قرار دارند. مشابهت‌ها و تفاوت‌های متابولیک DKA و HHS در جدول ۶-۴۱۸ ذکر شده‌اند. هر دو اختلال مذکور در صورتی که به سرعت تشخیص داده و درمان نشوند، با عوارض بالقوه خطرناکی همراه خواهند بود.

## کتواسیدوز دیابتی

**ویژگیهای بالینی** نشانه‌ها و علائم فیزیکی DKA که معمولاً طی ۲۴ ساعت بوجود می‌آیند در جدول ۷-۴۱۸ فهرست شده‌اند. DKA ممکن است اولین مجموعه علامتی

1- Diabetic ketoacidosis

2- hyperglycemic hyperosmolar state

3- hallmark



مقادیر آزمایشگاهی در کتواسیدوز دیابتی (DKA) و وضعیت هیپراسمولار هیپرگلیسمیک (HHS) (مقادیر معمول در هنگام تظاهر اختلال)

جدول ۶-۴۱۸

HHS	DKA	گلوکز <sup>a</sup> , mmol/L (mg/dL)
۳۳,۳۶۶/۶ (۱۲۰۰-۶۰۰)	۱۳,۹-۳۳,۳ (۶۰۰-۲۵۰)	
۱۳۵-۱۴۵	۱۲۵-۱۳۵	سدیم, meq/L
طبیعی	طبیعی تا ↑	پتاسیم <sup>a</sup> , b
طبیعی	طبیعی	منیزیم <sup>a</sup>
طبیعی	طبیعی	کلر <sup>a</sup>
طبیعی	طبیعی	فسفات <sup>a</sup> , b
↑ متوسط	↑ اندکی	کراتینین
۳۳۰-۳۸۰	۳۰۰-۳۲۰	اسمولالیتنه, mOsm/mL
+/-	++++	کونهای پلاسما <sup>a</sup>
طبیعی تا اندکی ↓	< ۱۵	بی‌کربنات سرم <sup>a</sup> , meq/L
> ۷,۳	۶,۸-۷,۳	pH شریانی
طبیعی	۲۰-۳۰	Pco <sub>2</sub> شریانی, mmHg
طبیعی تا اندکی ↑	↑	شکاف آنیونی <sup>a</sup> , [Na-(Cl+ HCO <sub>3</sub> )]

a. تغییرات زیادی در این مقادیر در طی درمان DKA رخ می‌دهد. b. با اینکه ممکن است در ابتدا سطوح پلاسمایی طبیعی یا افزایش یافته باشند، ولی معمولاً ذخایر کلی بدن کاهش یافته‌اند.

نشانه‌های عفونت گشت، حتی اگر بیمار تب نداشته باشد؛ چون عفونت می‌تواند سبب وخیم‌تر شدن DKA گردد. ایسکمی بافتی (قلب، مغز) نیز می‌تواند یک عامل آشکار ساز باشد. مصرف نکردن انسولین ناشی از اختلال در غذا خوردن<sup>۲</sup>، اختلال در سلامت روانی، یا ناشی از محیط روانی - اجتماعی ناپایدار نیز می‌تواند گاهی باعث بروز DKA شود.

**پاتوفیزیولوژی** DKA در نتیجه کمبود نسبی یا کامل انسولین همراه با افزایش هورمون‌های تنظیم‌کننده متقابل (گلوکاگن، کاتکولامینها، کورتیزول، و هورمون رشد) به وجود می‌آید. برای بروز DKA، کمبود انسولین و بویژه زیادی گلوکاگن ضروری است. کاهش نسبت انسولین به گلوکاگن سبب پیشبرد گلوکونئوژنز، گلیکوکورتیزول، و تشکیل اجسام کتون<sup>۱</sup> در کبد، و نیز افزایش انتقال سوبسترا از بافت چربی و عضله (اسیدهای چرب آزاد، اسیدهای آمینه) به کبد می‌گردد. شاخص‌های وضعیت التهابی (سیتوکین‌ها، پروتئین واکنشگر

باشد که منجر به تشخیص دیابت شیرین نوع ۱ می‌گردد، ولی غالباً این اختلال در افرادی که دیابت اثبات شده دارند رخ می‌دهد. تهوع و استفراغ غالباً واضح بوده، و وجود آنها در یک فرد مبتلا به دیابت، لزوم ارزیابی آزمایشگاهی DKA را گوشزد می‌نماید. درد شکمی ممکن است به قدری شدید باشد که شبیه به پانکراتیت حاد یا پارگی احشاء گردد. هیپرگلیسمی باعث ایجاد گلوکوزوری، کاهش حجم مایعات بدن، و تاکی‌کاردی می‌شود. افت فشار خون در نتیجه کاهش حجم مایعات بدن و اتساع عروق محیطی رخ می‌دهد. تنفس کوسمول<sup>۱</sup> و وجود بوی میوه در نفس بیمار (که هر دو ثانویه به اسیدوز متابولیک و افزایش استون هستند) علائم کلاسیک این اختلال را تشکیل می‌دهند. لتارژی و کاهش عملکرد دستگاه عصبی مرکزی، ممکن است در موارد شدید DKA به کما منجر شود، ولی سایر علل تغییر وضعیت روانی (مانند عفونت، هیپوکسی) را نیز باید جستجو و ارزیابی کرد. ادم مغزی که یکی از وخیم‌ترین عوارض DKA است، بیشتر در کودکان مشاهده می‌شود. در معاینه فیزیکی باید به دنبال

## علام

تهوع / استفراغ

تنگی / پرادراری

درد شکمی

تنگی نفس

## حوادث آشکار ساز

تجویز ناکافی انسولین

عفونت (بنومونی / UTI / گاستروانتریت / سپسیس)

انفارکتوس (مغزی / کرونری / مزانتریک، محیطی)

داروها (کوکائین)

حاملگی

## یافته های فیزیکی

ناکی کاردی

دهیدراسیون / هیپوناتسمیون

ناکی بنه / تنفس کوسمال / دیسترس تنفسی

حساسیت شکمی<sup>۱</sup> (ممکن است شبیه به بانکراتیت حاد یا شکم

جراحی باشد)

لئارزی / خمودگی / ادم مغزی / احتمالاً کما

اختصارات: UTI، عفونت مجاری ادراری.

DKA غالباً به علت افزایش نیاز به انسولین روی می دهد مانند آنچه طی وقوع یک بیماری همزمان دیگر اتفاق می افتد (جدول ۷-۴۱۸). عدم افزایش مناسب میزان انسولین درمانی می تواند این مشکل را پیچیده تر کند. گاهی حذف کامل یا تجویز ناکافی انسولین توسط خود بیمار یا تیم پزشکی (در بیمار بستری شده ای که مبتلا به دیابت شیرین نوع ۱ است) باعث تسریع در بروز DKA می شود. بیمارانی که از دستگاه های انفوزیون انسولین حاوی انسولین کوتاه اثر استفاده می کنند، ممکنست به DKA مبتلا شوند چون حتی بروز یک وقفه کوتاه مدت در انفوزیون انسولین (مثلاً به دلیل نقص مکانیکی دستگاه) نیز می تواند به سرعت منجر به کمبود انسولین گردد.

**اختلالات آزمایشگاهی و تشخیص** تشخیص به موقع DKA اهمیت زیادی داشته و امکان شروع سریع

(C) در DKA و HHS افزایش یافته اند.

کمبود انسولین به همراه هیپرگلیسمی، باعث کم شدن سطح کبدی فروکتوز ۲، ۶- بیس فسفات می شود؛ این مسأله سبب تغییر میزان فعالیت فسفوفروکتوکیناز و فروکتوز ۱، ۶ بیس فسفاتاز می گردد. زیادی گلوکاگن، فعالیت پیرووات کیناز را کم می کند، درحالی که کمبود انسولین، فعالیت فسفوانول پیرووات کربوکسی کیناز را افزایش می دهد. این تغییرات موجب جابجایی پیرووات به طرف سنتز گلوکز و دور نگه داشتن آن از گلیکولیز می شوند. افزایش میزان گلوکاگن و کاتکولامینها، به همراه پایین بودن انسولین، سبب پیشبرد گلیکوزنولیز می شود. کمبود انسولین همچنین میزان ناقل گلوکز GLUT4 را کم کرده و به این ترتیب جذب گلوکز به داخل عضلات اسکلتی و بافت چربی مختل می شود و نیز متابولیسم داخل سلولی گلوکز کاهش می یابد.

کتوز در نتیجه افزایش قابل ملاحظه آزادسازی اسیدهای چرب آزاد از سلول های چربی، و بنابراین تمایل به سنتز اجسام کتون در کبد رخ می دهد. کاهش میزان انسولین، همراه با افزایش کاتکولامینها و هورمون رشد، منجر به افزایش لیپولیز و آزاد شدن اسیدهای چرب آزاد می شود. در حالت طبیعی، این اسیدهای چرب آزاد در کبد به تری گلیسریدها یا لیپوپروتئین های با تراکم بسیار کم (VLDL) تبدیل می شوند؛ با این حال در DKA، افزایش گلوکاگن سبب تغییر متابولیسم کبدی به نفع تشکیل اجسام کتونی می گردد؛ این کار از طریق فعال شدن آنزیم کارنیتین پالمیتویل ترانسفراز I انجام می شود. این آنزیم اهمیت زیادی در تنظیم انتقال اسیدهای چرب به داخل میتوکندریها دارد؛ اسیدهای چرب درون میتوکندریها تحت بتا اکسیداسیون قرار گرفته، به اجسام کتونی تبدیل می شوند. در pH فیزیولوژیک، اجسام کتونی به صورت کتواسیدها تولید می شوند و سپس به وسیله بی کربنات خنثی می گردند. اگر ذخایر بی کربنات از بین بروند اسیدوز متابولیک رخ می دهد. افزایش تولید اسید لاکتیک نیز به ایجاد اسیدوز کمک می کند. افزایش اسیدهای چرب آزاد باعث افزایش تولید تری گلیسرید و VLDL می گردد. پاکسازی VLDL از خون نیز کاهش پیدا می کند، چون فعالیت لیپوپروتئین لیپاز حساس به انسولین در عضله و چربی کم شده است. هیپرتری گلیسریدمی حاصله ممکن است به قدری شدید باشد که باعث بروز پانکراتیت گردد.

قابل ملاحظه‌ای افزایش پیدا می‌کند (معمولاً در سرم رقیق شده ۱۸ یا بیشتر هم مثبت هستند). غالباً از قرص یا نوار نیتروپروساید برای تشخیص کتونهای ادراری استفاده می‌شود؛ بعضی از داروها، مثل کاپتوپریل یا پنی‌سیلامین می‌توانند سبب بروز واکنشهای مثبت کاذب در این آزمایش شوند. اندازه‌گیری بتاهیدروکسی بوتیرات در سرم یا پلاسما به شکل دقیق‌تری میزان حقیقی کتونهای بدن را نشان می‌دهد.

اختلالات متابولیک DKA در طول یک طیف تظاهر می‌نمایند، که با اسیدوز خفیف همراه با هیپرگلیسمی متوسط شروع شده و تا یافته‌های شدید ادامه می‌یابد. شدت اسیدوز و میزان هیپرگلیسمی، ضرورتاً ارتباط نزدیکی با یکدیگر ندارند، چون فاکتورهای متفاوتی میزان هیپرگلیسمی را معین می‌نمایند (مثل مصرف خوراکی و دفع ادراری گلوکز). کتونمی یک یافته ثابت در DKA بوده و وجه افتراق آن از هیپرگلیسمی ساده به شمار می‌رود. تشخیصهای افتراقی DKA عبارت‌اند از: کتوز ناشی از گرسنگی، کتواسیدوز الکلی (بی‌کربنات معمولاً بیشتر از ۱۵ meq/L)، و سایر اسیدوزهای همراه با افزایش شکاف آنیونی (فصل ۶۶).

### درمان کتواسیدوز دیابتی

نحوه درمان DKA در **جدول ۸-۴۱۸** نشان داده شده است. پس از شروع جایگزینی وریدی مایعات و درمان با انسولین، باید عامل یا حادثه‌ای را که سبب بروز DKA شده است جستجو کرد و سریعاً درمان نمود. اگر بیمار استفراغ می‌کند یا وضعیت هوشیاری‌اش مختل شده است، باید برای وی یک لوله بینی معدی تعبیه کرد تا از آسپیراسیون محتویات معده جلوگیری شود. نکته اصلی در درمان موفقیت‌آمیز DKA، نظارت دقیق بر بیمار و ارزیابی پیاپی وی، برای اطمینان از بهبود اختلالات متابولیک و وضعیت بیمار می‌باشد. تغییراتی را که در طول درمان در علایم حیاتی، میزان دریافت و دفع مایعات، و مقادیر آزمایشگاهی، برحسب میزان انسولین تجویز شده بوجود می‌آیند، باید به‌صورت جامع و دقیق در پرونده بیمار ثبت کرد.

درمان را فراهم می‌کند. مشخصات DKA عبارت‌اند از: هیپرگلیسمی، کتوز، و اسیدوز متابولیک (افزایش شکاف آنیونی)، همراه با برخی اختلالات متابولیک ثانویه (جدول ۶-۴۱۸ را ببینید). گاه گلوکز سرم فقط اندکی افزایش پیدا می‌کند. بی‌کربنات سرم غالباً کمتر از ۱۰ mmol/L، و pH و شریانی بین ۷/۳ تا ۶/۸ متغیر است که بستگی به شدت اسیدوز دارد. علیرغم کاهش پتاسیم کلی بدن، در هنگام مراجعه بیمار پتاسیم سرم ممکن است اندکی افزایش یافته باشد؛ افزایش پتاسیم سرم به دلیل اسیدوز رخ می‌دهد. در DKA همچنین ذخایر کلی سدیم، کلر، فسفر، و منیزیم بدن نیز کاهش پیدا می‌کنند، ولی این کاهش به دلیل وجود هیپوولمی و هیپرگلیسمی، به درستی در سطح سرمی آنها منعکس نمی‌شود. بالا رفتن سطح نیتروژن اوره خون (BUN) و کراتینین سرم نشاندهنده کاهش حجم داخل عروقی می‌باشد. به علت تداخل ناشی از استواسات، ممکن است میزان کراتینین سرم به‌صورت کاذب افزایش نشان دهد. لکوسیتوز، هیپرتری گلیسریدمی، و هیپرلیپوپروتئینمی نیز به‌طور شایعی دیده می‌شوند. افزایش آمیلاز خون ممکن است تشخیص پانکراتیت را مطرح کند، به‌ویژه اگر با درد شکمی همراه باشد. با این حال در DKA معمولاً آمیلاز از غدد بزاقی متشاء گرفته و بنابراین نشان‌دهنده وجود پانکراتیت نیست. در صورت شک به پانکراتیت باید لیپاز سرم را اندازه‌گیری کرد.

مقدار سدیم اندازه‌گیری شده سرم به علت وجود هیپرگلیسمی کاهش پیدا می‌کند [به ازای هر ۱۰۰ mg/dL (۵,۶ mmol/L) افزایش گلوکز سرم، مقدار سدیم سرم ۱,۶ meq (۱,۶ mmol/L) کاهش پیدا می‌کند]. طبیعی بودن سدیم سرم در DKA نشاندهنده کمبود شدید آب بدن است. مقدار اسمولالایته محاسبه شده سرم برحسب واحدهای مرسوم<sup>۱</sup>، به‌صورت خفیف تا متوسطی افزایش پیدا می‌کند؛ این افزایش نسبت به آنچه که در HHS رخ می‌دهد کمتر است (به ادامه مطلب توجه کنید).

در DKA، جسم کتون، بتا هیدروکسی بوتیرات سه برابر بیشتر از استواسات سنتز می‌شود؛ با این حال، معرف تشخیصی کتوز (نیتروپروساید) که به شکل رایجی مورد استفاده قرار می‌گیرد، تمایل بیشتری برای نشان دادن استواسات دارد. میزان کتونهای سرم به شکل

۱.  $\frac{(mg/dL) \text{ گلوکز پلاسما} + (\text{پتاسیم سرم} + \text{سدیم سرم}) \times 2}{18 + BUN / 2.8}$

## تجویز کرد.

۱۰. در مورد نحوه جایگزینی بیکربنات یا فسفات به متن مراجعه کنید.
۱۱. درمان فوق را تا تثبیت شدن وضعیت بیمار و رفع اسیدوز ادامه دهید؛ میزان مطلوب گلوکز  $150-250 \text{ mg/dL}$  ( $8/3 \text{ mmol/L}$ ) تا  $13/9$  است. سرعت انفوزیون انسولین را می‌توان تا  $0.05-0.1$  واحد به ازای هر کیلوگرم در ساعت کاهش داد.
۱۲. به محض اینکه بیمار قادر به خوردن باشد، باید از انسولین طولانی اثر استفاده کرد. امکان همبوشانی انفوزیون انسولین و تزریقات زیرجلدی انسولین را فراهم نمایید.

به دنبال تجویز یکباره نرمال سالین در ابتدای درمان، طی ۲۴ ساعت بعد باید جایگزینی کمبود سدیم و آب آزاد انجام شود (مقدار کمبود مایع غالباً ۳ تا ۵ لیتر است). پس از برقراری ثبات همدینامیک و برون ده کافی ادراری، تجویز مایعات وریدی باید برحسب میزان کمبود حجم محاسبه شده، به صورت سالین  $0.9\%$  ادامه یابد. تجویز سالین  $0.45\%$  به کاهش احتمال بروز هیپرکلرمی، که در اواخر سیر DKA رخ می‌دهد، کمک می‌نماید. همچنین تجویز محلول وریدی رینگر لاکتات در ابتدای درمان نیز می‌تواند احتمال بروز هیپرکلرمی را که به طور شایع با مصرف نرمال سالین دیده می‌شود، کاهش دهد.

تجویز یکباره انسولین کوتاه اثر به صورت وریدی ( $0.1$  واحد به ازای هر کیلوگرم) در ابتدای درمان باید به سرعت انجام شود (جدول ۸-۴۱۸ را ببینید)، ادامه درمان با انسولین باید به صورت مداوم و به مقدار کافی سطح انسولین در گردش را حفظ نماید. تجویز وریدی انسولین ( $0.1$  واحد به ازای هر کیلوگرم در ساعت انسولین رگولار) ارجحیت دارد، چون به این ترتیب می‌توان از توزیع سریع آن اطمینان یافت و نیز به تدریج که بیمار به درمان پاسخ می‌دهد، امکان تنظیم سرعت انفوزیون آن را فراهم می‌کند. در حملات خفیف DKA، می‌توان از آنالوگهای انسولین کوتاه اثر بصورت زیرجلدی استفاده کرد. تجویز انسولین داخل وریدی را باید تا هنگامی که اسیدوز برطرف شده و بیمار از نظر متابولیک وضعیت باثباتی پیدا کند ادامه داد. با برطرف شدن اسیدوز و مقاومت به انسولین ناشی از DKA، می‌توان سرعت انفوزیون انسولین را کاهش داد (تا

## جدول ۸-۴۱۸ درمان کتواسیدوز دیابتی

۱. تشخیص را ثابت کنید ( $\uparrow$  گلوکز بلاسم، مثبت بودن کتونها در سرم، اسیدوز متابولیک).
۲. بیمار را در بیمارستان بستری کنید؛ بستری کردن در بخش مراقبتهای ویژه برای مراقبت مداوم و یا در صورتی که  $\text{pH} < 7.0$  بوده و یا بیمار غیرهشیار باشد ضروری است.
۳. ارزیابی: الکترولیتهای سرم ( $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ ، بی کربنات، فسفات) وضعیت اسید باز ( $\text{HCO}_3^-$ ،  $\text{pH}$ )، بتا هیدروکسی بوتیرات،  $\text{Pco}_2$  عملکرد کلیوی (کراتینین، برون ده ادراری)
۴. جایگزینی مایعات:  $2-3 \text{ L}$  سالین  $0.9\%$  طی  $3-1$  ساعت اول ( $20-10 \text{ ml/Kg}$  در ساعت)؛ سپس سالین  $0.45\%$  با سرعت  $50-25 \text{ ml}$  در ساعت؛ هنگامی که گلوکز بلاسما به  $13/9 \text{ mmol/L}$  ( $250 \text{ mg/dL}$ ) رسید باید مایعات را به گلوکز  $5\%$  و سالین  $0.45\%$  با سرعت  $25-150 \text{ ml}$  در ساعت تغییر داد.
۵. تجویز انسولین کوتاه اثر: وریدی ( $0.1$  واحد به ازای هر کیلوگرم)، سپس  $0.1$  واحد به ازای هر کیلوگرم در ساعت به صورت انفوزیون مداوم IV؛ در صورتی که پس از  $2$  تا  $4$  ساعت هیچ پاسخ در درمان مشاهده نشد، دوز انسولین را  $2$  تا  $3$  برابر افزایش دهید. اگر بتاسیم سرم در ابتدا کمتر از  $3/3 \text{ meq/L}$  ( $3 \text{ meq/L}$ ) باشد، تا وقتی که بتاسیم اصلاح نشده است نباید انسولین تجویز کرد.
۶. ارزیابی بیمار: عوامل آشکار ساز این حمله (عدم پذیرش درمان، عفونت، تروما، بارداری، انفارکتوس، کوکائین)؟ شروع بی‌گیری مناسب برای یافتن عامل آشکار ساز [انجام کسنتها، رادیوگرافی قفسه سینه، الکتروکاردیوگرام (ECG)].
۷. اندازه گیری گلوکز موبرگی هر  $2-1$  ساعت؛ اندازه گیری الکترولیتها (به ویژه  $\text{K}^+$ ، بی کربنات، فسفات) و شکاف آنیونی هر  $4$  ساعت در  $24$  ساعت ابتدای درمان.
۸. بررسی فشار خون، نبضها، وضعیت تنفس، وضعیت ذهنی، میزان جذب و دفع مایعات، هر  $4-1$  ساعت.
۹. جایگزینی  $\text{K}^+$ :  $10 \text{ meq}$  در ساعت در صورتی که میزان  $\text{K}^+$  بلاسما کمتر از  $5/0$  تا  $5/2 \text{ meq/L}$  (یا به میزان  $20$  تا  $30$  در مایع انفوزیون شده) بوده، ECG طبیعی، و جریان ادرار و میزان کراتینین طبیعی باشند؛ و  $80-40 \text{ meq}$  در ساعت هنگامی که بتاسیم بلاسما کمتر از  $3/5 \text{ meq/L}$  بوده و یا بی کربنات تجویز شود. در صورتی که بتاسیم سرم در ابتدا بیش از  $5/2 \text{ meq/L}$  ( $5 \text{ meq/L}$ ) باشد، تا زمان اصلاح بتاسیم نباید بتاسیم



موفقیت آمیز، یک اسیدوز هیپرکلرمیک به وجود می آید [بی کربنات سرم  $15-18 \text{ mmol/L}$  ( $15-18 \text{ meq/L}$ )]. به تدریج که کلیه ها بی کربنات را بازسازی کرده و کلر اضافی را دفع می کنند، این اسیدوز نیز برطرف می گردد.

در DKA ذخایر پتاسیم بدن تخلیه می شوند [میزان تقریبی کمبود  $3-5 \text{ mmol/kg}$  ( $3-5 \text{ meq/kg}$ )]. طی درمان با انسولین و مایعات، عوامل مختلفی می توانند سبب بروز هیپوکالمی شوند. این عوامل عبارتند از: انتقال پتاسیم به داخل سلول ها به واسطه انسولین، برطرف شدن اسیدوز (که همچنین ورود پتاسیم به داخل سلول ها را نیز تشدید می کند)، و دفع ادراری نمک های پتاسیمی اسیدهای آلی. بنابراین باید پس از اینکه برون ده ادراری کافی برقرار شد و پتاسیم سرم به حد طبیعی رسید، هرچه زودتر جایگزینی پتاسیم را شروع کرد. در صورتی که میزان اولیه پتاسیم سرم افزایش یافته باشد، باید جایگزینی پتاسیم را تا هنگامی که سطح سرمی آن به حد طبیعی کاهش پیدا کند به تأخیر انداخت. اضافه کردن  $20$  تا  $40$  میلی اکی والان پتاسیم به هر لیتر از مایعات وریدی قابل قبول است، ولی ممکن است مقادیر اضافی پتاسیم نیز مورد نیاز باشد. برای کاهش حجم کلر تجویز شده، می توان از فسفات یا استات پتاسیم به جای نمک های کلر استفاده کرد. هدف از تجویز پتاسیم این است که پتاسیم سرم بیشتر از  $3.5 \text{ mmol/L}$  ( $3.5 \text{ meq/L}$ ) نگه داشته شود.

علی رغم کمبود بی کربنات، جایگزینی آن معمولاً لازم نیست. در واقع از نظر تئوری تجویز بی کربنات و تصحیح سریع اسیدوز می تواند باعث اختلال عملکرد قلب، کاهش اکسیژناسیون بافتی، و وخیم تر شدن هیپوکالمی شود. نتایج اکثر مطالعات بالینی، جایگزینی بی کربنات را به طور معمول تأیید نمی کنند، و یک مطالعه در کودکان نشان داد که استفاده از بی کربنات سبب افزایش خطر ادم مغزی می شود. با این حال، در صورت وجود اسیدوز شدید ( $\text{pH}$  شریانی کمتر از  $7.0$ )، ADA تجویز بی کربنات را توصیه می کند ( $1 \text{ mmol/L}$  ( $1 \text{ meq/L}$ )  $50$  بی کربنات سدیم در  $20 \text{ mL}$  آب استریل همراه با  $10 \text{ meq/L}$  کلرید پتاسیم در ساعت، به مدت دو ساعت تا زمانی که  $\text{pH}$  به بیشتر از  $7$  برسد). هیپوفسفاتمی ممکن است در نتیجه افزایش مصرف گلوکز ایجاد شود، ولی کار آزمایی های بالینی

$0.5-1$  واحد به ازای هر کیلوگرم در ساعت). به محض اینکه بیمار قادر به غذا خوردن شود، باید از انسولین طولانی اثر به همراه انسولین کوتاه اثر زیرجلدی استفاده کرد؛ این عمل تنظیم رژیم انسولین سرپایی را آسانتر کرده و طول مدت بستری در بیمارستان را کاهش می دهد. انفوزیون انسولین باید تا زمانی که بتوان با تجویز انسولین طولانی اثر زیرجلدی سطح کافی و مناسبی از آن ایجاد کرد، ادامه پیدا کند. حتی اگر تجویز انسولین برای مدت نسبتاً کوتاهی ناکافی باشد، ممکن است DKA عود نماید.

هیپرگلیسمی معمولاً با سرعت  $4.2$  تا  $5.6 \text{ mmol/L}$  ( $100-75 \text{ mg/dL}$ ) در هر ساعت برطرف می شود، که ناشی از جابجایی گلوکز به واسطه اثر انسولین، کاهش تولید گلوکز کبدی، و جایگزینی مایعات بدن می باشد. جایگزینی مایعات بدن بیمار سبب کاهش کاتکولامین ها، افزایش دفع ادراری گلوکز، و افزایش حجم داخل عروقی می شود. کاهش گلوکز پلاسما در یک تا دو ساعت اول درمان با سرعت بیشتری اتفاق می افتد که عمدتاً به دلیل افزایش حجم مایعات بدن می باشد. هنگامی که گلوکز پلاسما به  $13/9 \text{ mmol/L}$  ( $250 \text{ mg/dL}$ ) می رسد، باید به انفوزیون سالین  $0.45\%$  گلوکز نیز اضافه کرد تا گلوکز پلاسما در حد  $8.3-13.9 \text{ mmol/L}$  ( $150-250 \text{ mg/dL}$ ) باقی بماند، همچنین باید انفوزیون انسولین را ادامه داد. کنواسیدوز نیز به تدریج برطرف می شود، چون انسولین سبب کاهش لیپولیز، افزایش مصرف اجسام کتونی در بافت های محیطی بدن، مهار تشکیل اجسام کتونی در کبد، و پیشبرد تولید مجدد بی کربنات می گردد. با این حال اسیدوز و کتوز با سرعتی کمتر از هیپرگلیسمی برطرف می شوند. با بهبود کتواسیدوز، بتا هیدروکسی بوتیرات به استواسات تبدیل می شود. اگر سطح اجسام کتونی به وسیله روشهایی که از واکنش نیتروپروساید استفاده می کنند سنجیده شود، ممکن است به ظاهر افزایش نشان دهند؛ این روشها فقط میزان استواسات و استون را مشخص می کنند. بهبود اسیدوز و شکاف آنیونی که در نتیجه تولید مجدد بی کربنات و کاهش اجسام کتونی رخ می دهد، با افزایش بی کربنات سرم و  $\text{pH}$  شریانی نمایان می گردد. برحسب میزان افزایش کلر سرم، شکاف آنیونی به تدریج طبیعی می شود (این مسأله در مورد بی کربنات صدق نمی کند). غالباً پس از درمان

چند هفته‌ای از پرادراری، کاهش وزن، و کاهش تغذیه دهانی را بیان می‌کند و به تدریج دچار کنفوزیون، لتارژی، یا کما می‌گردد. در معاینه فیزیکی، علایم دهیدراسیون شدید و هیپراسمولالیتة مشاهده شده و هیپوناتسیون، تاکی کاردی، و تغییر وضعیت ذهنی به چشم می‌خورد. نکته قابل توجه، فقدان علائم تهوع، استفراغ، و درد شکمی و تنفس کوسمول است که مشخصه DKA می‌باشند. HHS غالباً در اثر بروز یک ناخوشی شدید و همزمان نظیر انفارکتوس میوکارد یا سکته مغزی آشکار می‌گردد. سسپیس، پنومونی، و سایر عفونت‌های شدید از جمله عوامل شایع آشکارساز آن بوده و باید به دقت به جستجوی آنها پرداخت. به علاوه، وجود یک وضعیت ناتوان‌کننده (مثل سابقه سکته مغزی یا دمانس) یا وضعیت اجتماعی که نوشیدن آب را مختل نماید، می‌تواند به بروز این اختلال کمک کند.

**پاتوفیزیولوژی** کمبود نسبی انسولین و ناکافی بودن مصرف مایعات، علل زمینه‌ساز HHS را تشکیل می‌دهند. کمبود انسولین سبب افزایش تولید گلوکز توسط کبد (از طریق گلیکوکونولیز و گلوکونئوز) و اختلال مصرف گلوکز در عضلات اسکلتی می‌شود (به توضیحات قبلی درباره DKA مراجعه نمایید). هیپرگلیسمی سبب القای دیورز اسموزی می‌شود که منجر به کاهش حجم داخل عروقی می‌گردد؛ این کاهش حجم به دلیل مصرف ناکافی مایعات تشدید می‌شود. علت فقدان کتوز در HHS به درستی مشخص نشده است. احتمالاً کمبود انسولین نسبی بوده و نسبت به DKA شدت کمتری دارد. در بعضی از مطالعات مشاهده شده است که سطح هورمون‌های تنظیم‌کننده متقابل و اسیدهای چرب آزاد در HHS کمتر از DKA است. همچنین احتمال می‌رود که کبد توانایی کمتری برای سنتز اجسام کتونی داشته یا نسبت انسولین به گلوکاگن برای پیشبرد روند کتوزنز کافی نباشد.

**اختلالات آزمایشگاهی و تشخیص** ویژگیهای آزمایشگاهی HHS در جدول ۶-۴۱۸ خلاصه شده‌اند. مهم‌ترین این ویژگیها عبارت‌اند از: هیپرگلیسمی شدید [گلوکز پلاسما ممکن است بیشتر از  $55.5 \text{ mmol/L}$  ( $1000 \text{ mg/dL}$ ) باشد]. هیپراسمولالیتة (بیشتر از  $350 \text{ mosmol/L}$ )، و ازوتمی پره‌رنال. علی‌رغم هیپرگلیسمی شدید ممکن است

تصادفی شده، سودمندی جایگزینی فسفات را در DKA تأیید نکرده‌اند. اگر فسفات سرم کمتر از  $0.32 \text{ mmol/L}$  ( $1.0 \text{ mg/dL}$ ) باشد، باید درمان جایگزینی فسفات را در نظر داشته و در ضمن مراقب میزان کلسیم سرم نیز بود. هیپومنیزمی نیز ممکن است در جریان درمان DKA به وجود آید و نیاز به درمان جایگزینی داشته باشد.

در صورت درمان مناسب، میزان مرگ‌ومیر DKA کم بوده ( $< 1\%$ ) و بیشتر به دلیل عامل زمینه‌ای یا آشکارکننده موجود، نظیر عفونت یا انفارکتوس میوکارد رخ می‌دهد. ترومبوز وریدی، خونریزی گوارشی فوقانی، و سندرم دیسترس تنفسی حاد نیز ممکن است DKA را پیچیده‌تر کنند. عمده‌ترین عارضه غیرمتابولیک درمان DKA، ادم مغزی است که غالباً در کودکان و در حین بهبود DKA رخ می‌دهد. علل ایجاد و درمان مناسب ادم مغزی به خوبی مشخص نشده‌اند، ولی باید از جایگزینی بیش از حد آب آزاد اجتناب کرد.

پس از درمان DKA، پزشک و بیمار باید سیر وقایعی را که منجر به بروز DKA شده است بررسی کنند تا از بروز مجدد آن در آینده جلوگیری شود. مهم‌تر از همه، آموزش بیمار درباره علایم DKA، عوامل تشدیدکننده و آشکارساز آن، و چگونگی کنترل دیابت در صورت بروز یک بیماری دیگر می‌باشد. هنگام بروز بیماری‌های دیگر و یا هنگامی که تغذیه از راه دهان مختل شده است، بیمار باید: (۱) مرتباً گلوکز خون مویرگی خود را اندازه‌گیری نماید؛ (۲) در صورتی که گلوکز سرم بیشتر از  $16.5 \text{ mmol/L}$  ( $300 \text{ mg/dL}$ ) باشد، کتونهای ادرار را اندازه‌گیری کند؛ (۳) برای حفظ مایعات بدن، مایعات کافی بنوشد؛ (۴) مصرف انسولین را ادامه داده یا افزایش دهد؛ و (۵) در صورت بروز دهیدراسیون، استفراغ مداوم، یا هیپرگلیسمی کنترل نشده، به پزشک مراجعه کند. با این روش می‌توان DKA را در مراحل اولیه تشخیص داد یا پیشگیری نمود و به‌صورت مناسبی به شکل سرپایی درمان نمود.

**وضعیت هیپراسمولار هیپرگلیسمیک**  
**ویژگیهای بالینی** نمونه مشخص بیمار مبتلا به HHS، یک فرد مسن مبتلا به دیابت نوع ۲ است که یک شرح‌حال

نماید. اگر سدیم سرم بیشتر از  $150 \text{ mmol/L}$  باشد، باید از سالین  $0.45\%$  استفاده کرد. پس از برقراری ثبات همودینامیک، مایعات وریدی باید در جهت رفع کمبود آب آزاد و به صورت مایعات هیپوتون تجویز شوند (ابتدا سالین  $0.45\%$  و سپس دکستروز  $5\%$  در آب،  $[D_5W]$ ). میزان کمبود آب آزاد محاسبه شده (که به طور متوسط ۹ تا ۱۰ لیتر است) باید طی یک تا دو روز جبران شود (سرعت انفوزیون  $200-300 \text{ mL}$  در ساعت از محلول های هیپوتون). جایگزینی پتاسیم معمولاً ضروری بوده و باید با اندازه گیری مکرر پتاسیم سرم کنترل شود. در بیمارانی که از دیورتیکها استفاده می کنند، کمبود پتاسیم ممکن است بسیار زیاد بوده و با کمبود منیزیم همراه باشد. هیپوفسفاتمی ممکن است در طی درمان رخ دهد که با مصرف  $KPO_4$  و شروع تغذیه بهبود می یابد.

همانند  $DKA$ ، جبران و افزایش حجم مایعات بدن در ابتدا سبب پایین آمدن گلوکز می شود، ولی انسولین در نهایت مورد نیاز می باشد. یک رژیم قابل قبول برای  $HHS$  عبارت است از: تجویز وریدی و یکباره  $0.1$  واحد به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن، انسولین و سپس انفوزیون مداوم آن با یک سرعت ثابت ( $0.1$  واحد به ازای هر کیلوگرم در هر ساعت). اگر گلوکز سرم کاهش پیدا نکند، باید سرعت انفوزیون انسولین را دو برابر کرد. همانند  $DKA$ ، هنگامی که گلوکز پلاسما به  $13.9 \text{ mmol/L}$  ( $250 \text{ mg/dL}$ ) کاهش پیدا می کند باید گلوکز را به مایعات وریدی تجویز شده اضافه کرد و سرعت انفوزیون انسولین را به  $0.05$  تا  $0.1$  واحد به ازای هر کیلوگرم در ساعت کاهش داد. انفوزیون انسولین را باید تا زمانی که بیمار قادر به خوردن غذا باشد ادامه داد و بعد از آن می توان از انسولین زیرجلدی استفاده کرد. سپس می توان با تجویز انسولین بیمار را از بیمارستان مرخص نمود، اگرچه بعضی از بیماران را می توان بعداً با داروهای خوراکی پایین آورنده گلوکز درمان نمود.

## درمان و کنترل بیماران بستری در بیمارستان

تقریباً تمام تخصصهای طبی و جراحی ممکن است در مراقبت از بیماران دیابتی بستری در بیمارستان نقش داشته

مقدار اندازه گیری شده سدیم سرم، طبیعی یا اندکی کاهش یافته باشد. مقدار اصلاح شده سدیم سرم معمولاً افزایش یافته است [ به ازای هر  $5.6 \text{ mmol/L}$  ( $100 \text{ mg/dL}$ ) افزایش گلوکز سرم،  $1.6 \text{ meq}$  به سدیم اندازه گیری شده اضافه می شود ]. برخلاف  $DKA$ ، اسیدوز و کتونمی وجود نداشته یا خفیف هستند. به علت افزایش اسید لاکتیک ممکن است یک اسیدوز متابولیک همراه با شکاف آنیونی کوچکی وجود داشته باشد. کتونوری متوسط، در صورت وجود، ناشی از عدم مصرف غذا است.

### درمان وضعیت هیپرگلیسمیک هیپراسمولار

کاهش حجم مایعات بدن و هیپرگلیسمی از ویژگیهای بارز  $HHS$  و  $DKA$  به شمار می روند. بنابراین درمان این اختلالات شامل چند اصل مشترک است (جدول ۸-۴۱۸). در هر دو اختلال، نظارت دقیق بر وضعیت مایعات بدن بیمار، مقادیر آزمایشگاهی، و سرعت انفوزیون انسولین اهمیت بسیار زیادی دارد. مشکلات زمینه ای یا آشکارکننده را باید سریعاً جستجو و درمان نمود. در  $HHS$  میزان دفع مایعات و دهیدراتاسیون معمولاً به دلیل طولانی تر بودن مدت بیماری بیشتر از  $DKA$  می باشد. بیمار مبتلا به  $HHS$  معمولاً مسن تر است، به احتمال بیشتری دچار تغییرات وضعیت ذهنی می شود، و بنابراین بیشتر احتمال دارد که دچار یک حادثه آشکارکننده مخاطره آمیز شده و از عوارض آن آسیب ببیند. حتی با درمان صحیح، میزان مرگ و میر  $HHS$  به شکل قابل ملاحظه ای بیشتر از  $DKA$  است (تا  $15\%$  در بعضی از مطالعات بالینی).

مایعات جایگزین شده ابتدا باید وضعیت همودینامیک بیمار را تثبیت نمایند ( $1$  تا  $3$  لیتر نرمال سالین  $0.9\%$  طی  $2$  تا  $3$  ساعت اول). از آنجا که کمبود مایعات در  $HHS$  نتیجه یک اثر تجمعی در طی چند روز تا چند هفته است، سرعت بازگرداندن وضعیت هیپراسمولار به حالت طبیعی باید به گونه ای باشد که بین نیاز به جایگزینی آب آزاد، و این حقیقت که بازگشت سریع به حالت طبیعی می تواند عملکرد نورولوژیک بیمار را وخیم تر کند، تعادل برقرار

تعداد حملات هیپوگلیسمی شدید در افراد بستری در بخش مراقبت‌های ویژه (که اکثر آنها تهویه مکانیکی دریافت می‌کردند) با کنترل بسیار دقیق قند خون [گلوکز خون هدف  $4/5 \text{ mmol/L}$  تا  $6$  یا  $81 \text{ mg/dL}$  تا  $108$ ] نسبت به قند خون هدف متوسط (متوسط گلوکز خون  $8 \text{ mmol/L}$  یا  $144 \text{ mg/dL}$ ) افزایش یافت. اخیراً، داده‌های مطالعات مختلف حاکی از آن است که کنترل بسیار دقیق گلوکز خون در بیماران شدیداً بدحال احتمالاً پیش‌آگهی را بدتر می‌کند و با افزایش احتمال بروز حملات هیپوگلیسمی همراه است. ADA اهداف گلوکز خون را در بیماران بستری در بیمارستان بدین صورت پیشنهاد نموده است: (۱) در بیماران شدیداً بدحال: گلوکز خون  $7/8 \text{ mmol/L}$  تا  $10$  یا  $140 \text{ mg/dL}$  تا  $180$ ; (۲) در بیماران غیربدحال: گلوکز خون قبل از غذا کمتر از  $7/8 \text{ mmol/L}$  ( $140 \text{ mg/dL}$ ) و در سایر مواقع گلوکز خون کمتر از  $10 \text{ mmol/L}$  ( $180 \text{ mg/dL}$ ).

نکات بسیار مهم مراقبت بهینه از فرد دیابتی در بیمارستان عبارتند از: (۱) رویکرد بیمارستانی به درمان هیپوگلیسمی و پیشگیری از هیپوگلیسمی لازم است. استفاده از تیم درمان دیابت در بیمارستان، مشتمل بر پرستار متخصص در این زمینه و پزشک رو به افزایش است. (۲) برنامه‌های درمان دیابت بر فراهم آوردن شرایط انتقال بیمار از ICU به بخش و سپس تبدیل وضعیت بستری به سرپایی متمرکز هستند. (۳) تنظیم مجدد رژیم درمانی پس از ترخیص، برای بیماری که در زمان پذیرش، دچار دیابت کنترل نشده بوده است، ضروری است.

پزشک مسئول مراقبت از فرد مبتلا به دیابت در قبل و بعد از اقدام به عمل جراحی، در هنگام بروز عفونت یا ناخوشی فیزیکی شدید، و یا هنگامی که بیمار برای انجام یک روش تشخیصی باید ناشتا باشد، باید دقیقاً مراقب میزان گلوکز پلاسما بوده و رژیم درمان دیابت را برحسب شرایط تغییر دهد، و در صورت لزوم به بیمار گلوکز انفوزیون نماید. هیپوگلیسمی در بیماران بستری شایع بوده و بسیاری از این حملات قابل پیشگیری می‌باشد. سیستم‌های بیمارستانی باید به منظور پیشگیری از هیپوگلیسمی در بیماران بستری، پروتکل مدیریت و درمان دیابت داشته باشند. روش‌های کاهش یا پیشگیری از بروز هیپوگلیسمی عبارتند از: پایش مکرر گلوکز خون و پیش‌بینی تغییر احتمالی در دوز انسولین/

باشند. هیپرگلیسمی، خواه در افراد مبتلا به دیابت شناخته شده و خواه در افراد غیرمبتلا به دیابت، می‌تواند نشانگر پیش‌آگهی بدی برای افراد بستری در بیمارستان باشد. بیهوشی عمومی، عمل جراحی، عفونت، و بیماری‌های همراه سبب افزایش میزان هورمون‌های تنظیم‌کننده متقابل (کورتیزول، هورمون رشد، کاتکولامینها، و گلوکاگن) و سیتوکین‌هایی می‌شوند که می‌توانند مقاومت گذرا نسبت به انسولین و هیپرگلیسمی ایجاد کنند. این عوامل با افزایش تولید گلوکز و اختلال مصرف آن سبب افزایش نیاز به انسولین شده و می‌توانند کنترل گلوکز خون را مختل نمایند. وجود بیماری‌های همزمان یا انجام جراحی ممکن است جذب انسولین را تغییر دهد و همچنین مانع از غذا خوردن طبیعی بیمار مبتلا به دیابت شده و هیپوگلیسمی را تشدید نماید. نحوه کنترل گلوکز باید در زمان بستری با استفاده از  $\text{HbA}_{1\text{C}}$  ارزیابی شود. همچنین باید الکترولیت‌ها، عملکرد کلیه‌ها، و وضعیت حجم داخل عروقی را نیز مورد بررسی قرار داد. شیوع زیاد بیماری‌های قلبی عروقی در افراد مبتلا به دیابت شیرین (به‌ویژه در دیابت شیرین نوع ۲) ممکن است بررسی وضعیت قلب و عروق را نیز قبل از عمل جراحی ضروری سازد (فصل ۴۱۹).

اهداف درمان دیابت در بیماران بستری در بیمارستان عبارت‌اند از: طبیعی کردن وضعیت گلیسمی بیمار تا حد ممکن، اجتناب از بروز هیپوگلیسمی و بازگرداندن درمان بیمار به حالت رژیم درمانی سرپایی پس از بستری شدن، قند خون بیمار باید مرتباً کنترل شود، تا بتوان برنامه درمانی برای پس از ترخیص بیمار تهیه کرد. به نظر می‌رسد که کنترل گلوکز خون، سبب بهبود پیش‌آگهی بالینی در شرایط مختلف می‌شود، اما میزان بهینه گلوکز خون برای بیماران بستری در بیمارستان کاملاً مشخص نمی‌باشد. تعدادی از مطالعات مقطعی بر روی بیماران مبتلا به دیابت، نشان داده‌اند که هر چه شدت هیپرگلیسمی بیشتر باشد، پی‌آمدهای قلبی، عصبی، و عفونی، وخیم‌تر خواهند شد. در برخی از مطالعات، مشاهده شده است، بیمارانی که سابقه دیابت ندارند، اما پس از بستری در بیمارستان دچار افزایش خفیف سطح گلوکز خون می‌شوند، از اصلاح قند خون به کمک انسولین سود می‌برند. با این حال در یک کارآزمایی بالینی بزرگ و تصادفی (NICE-SUGAR) مشاهده گردید میزان مرگ و میر و



کربوهیدرات، تأمین‌کننده انسولین لازم در هنگام صرف غذا باشد؛ علاوه بر این لازم است براساس میزان حساسیت بیمار به انسولین و میزان گلوکز خون وی، انسولین کوتاه‌اثر قبل از غذا دربردارنده انسولین اصلاحی یا مکمل نیز باشد. برای مثال، اگر بیمار لاغر (و احتمالاً حساس به انسولین) باشد، مقدار انسولین اصلاحی لازم برابر است با یک واحد به ازای هر  $2/7 \text{ mmol/L}$  ( $50 \text{ mg/dL}$ ) بالاتر از مقدار هدف گلوکز. اگر بیمار چاق و مقاوم به انسولین باشد، مقدار انسولین تکمیلی برابر خواهد بود با ۲ واحد به ازای هر  $2/7 \text{ mmol/L}$  ( $50 \text{ mg/dL}$ ) بالاتر از مقدار هدف گلوکز. رژیم درمان را باید متناسب با شرایط هر بیمار تنظیم نمود و مقدار انسولین پایه یا «زمان‌بندی شده» را مکرراً و بر اساس مقدار انسولین اصلاحی لازم، تغییر داد. «برنامه غذایی دیابت با مقدار ثابت کربوهیدرات» برای بیماران بستری در بیمارستان، مقدار قابل پیش‌بینی از کربوهیدرات را برای هر یک از وعده‌های غذایی روزانه تأمین می‌کند (البته این مقدار برای صبحانه، نهار، و شام، لزوماً یکسان نیست). رژیم غذایی بیمارستان می‌بایست بوسیله یک متخصص تغذیه طراحی شود؛ عباراتی نظیر «رژیم غذایی ADA» یا «رژیم غذایی کم قند»، دیگر مورد استفاده قرار نمی‌گیرند.

افراد مبتلا به دیابت شیرین نوع 1 که قرار است تحت بیهوشی عمومی و جراحی قرار گیرند، یا شدیداً بدحال هستند، باید انسولین مداوم دریافت کنند - از طریق انفوزیون انسولین وریدی یا تجویز زیرجلدی مقدار کاهش‌یافته‌ای از انسولین طولی‌الاثر. انسولین کوتاه‌اثر به تنهایی مؤثر نیست. طول کشیدن عمل جراحی و یا تأخیر در بازیابی (ریکاوری) امر نادر نیست و می‌تواند به دوره‌هایی از کمبود انسولین و در نتیجه DKA منجر شود. انفوزیون انسولین روش ترجیحی کنترل بیماران مبتلا به دیابت شیرین نوع 1 در شرایط قبل و بعد از عمل جراحی و یا هنگام وجود یک ناخوشی شدید دیگر می‌باشد ( $0/5$  تا  $1/0$  واحد در ساعت انسولین رگولار). اگر مدت عملهای جراحی یا تشخیصی کوتاه بوده و تحت بی‌حسی موضعی یا منطقه‌ای انجام شوند، تجویز دوز کمی از انسولین طولی‌الاثر به‌صورت زیرجلدی کفایت خواهد کرد ( $30$  تا  $50\%$  کاهش، همراه با قطع یا کاهش انسولین کوتاه‌اثر). این روش، برگرداندن درمان بیمار به حالت تجویز انسولین طولی‌الاثر بعد از اتمام عمل جراحی را

گلوکز تجویز شده به علت تغییرات رخ داده در شرایط بالینی یا درمان بیمار (مثلاً کاهش دوز گلوکوکورتیکوئیدها) یا توقف انفوزیون وریدی یا روده‌ای یا دریافت خوراکی مواد غذایی. بر حسب شدت بیماری و شرایط بیمارستان، پزشک می‌تواند از انفوزیون انسولین یا انسولین زیرجلدی استفاده کند. انفوزیون انسولین در بخش ICU یا در شرایط بالینی بی‌ثبات، ارجح است. در چنین شرایطی، میزان جذب انسولین زیرجلدی ممکن است متغیر باشد. با انفوزیون انسولین می‌توان گلوکز پلاسما را در شرایط قبل و بعد از عمل جراحی و هنگامی که بیمار قادر به خوردن غذا از طریق دهان نیست به نحو مؤثری کنترل نمود. انسولین رگولار نسبت به آنالوگهای انسولین برای انفوزیون وریدی ارجحیت دارد، چون ارزانتر است و کارایی یکسانی دارد. پزشک باید دقت شرایط بالینی که در آن انفوزیون انسولین انجام می‌گیرد (از جمله وجود پرسنل کمکی برای پایش مکرر گلوکز پلاسما و امکان تنظیم سرعت انفوزیون انسولین برای حفظ گلوکز پلاسما در محدوده مطلوب) را مدنظر قرار دهد. در برنامه‌ریزی الگوریتم‌های انفوزیون انسولین باید میزان حساسیت بیمار نسبت به انسولین، پایش مکرر گلوکز خون، و سیر تغییرات در گلوکز خون جهت تعیین سرعت انفوزیون انسولین مورد نظر قرار گیرد. الگوریتم‌های انفوزیون انسولین طراحی گردیده‌اند و با نظرات پزشکان و پرستاران تکمیل شده‌اند. به دلیل نیمه عمر کوتاه انسولین رگولار وریدی، تجویز انسولین طولی‌الاثر قبل از قطع انفوزیون انسولین ضروری است (۲ تا ۴ ساعت پیش از قطع انفوزیون) تا از بروز یک دوره کمبود انسولین جلوگیری شود.

یک روش جایگزین برای انفوزیون انسولین در بیمارانی که شدیداً بدحال نیستند یا در بخش ICU بستری نشده‌اند، انسولین پایه یا «زمان‌بندی شده»، به شکل انسولین طولی‌الاثر زیرجلدی، به همراه تجویز انسولین هنگام صرف غذا و / یا انسولین «اصلاحی»، با استفاده از انسولین کوتاه‌اثر (ترجیحاً آنالوگهای انسولین) تأمین می‌شود. استفاده از انسولین‌های کوتاه‌اثر به شیوه «مقیاس متغیر» برای کنترل گلوکز در بیماران بستری کافی نیست و نباید به کار رود (در این شیوه تا زمانی که گلوکز خون بالا نرفته باشد، هیچ انسولینی تجویز نمی‌شود). مقدار انسولین کوتاه‌اثر قبل از غذا، می‌بایست با توجه به مقدار پیش‌بینی شده مصرف

**گلوکوکورتیکوئیدها**

گلوکوکورتیکوئیدها سبب افزایش مقاومت به انسولین، کاهش مصرف گلوکز، افزایش تولید گلوکز در کبد، و اختلال ترشح انسولین می‌شوند. این تغییرات کنترل گلوکز خون را در افراد مبتلا به دیابت شیرین مختل کرده و می‌توانند در سایر افراد سبب آشکار شدن دیابت گردند (دیابت ناشی از استروئیدها). اثرات گلوکوکورتیکوئیدها بر هموستاز گلوکز وابسته به دوز بوده، معمولاً قابل برگشت هستند، و اکثراً پس از مصرف غذا تشدید می‌شوند. اگر میزان گلوکز ناشتای پلاسما نزدیک به حدود طبیعی باشد، مصرف داروهای خوراکی دیابت (مثل سولفونیل اوره‌ها و متفورمین) ممکن است برای کاهش هیپرگلیسمی کافی باشد. در صورتی که میزان گلوکز ناشتای پلاسما بیشتر از  $11.1 \text{ mmol/l}$  ( $200 \text{ mg/dl}$ ) باشد، معمولاً داروهای خوراکی ناکافی بوده و درمان با انسولین لازم خواهد بود. ممکن است انسولین کوتاه اثر نیز برای تکمیل اثرات انسولین طویل‌الاثر و کنترل افزایش گلوکز پس از صرف غذا مورد نیاز باشد.

**مسائل مربوط به باروری**

به نظر می‌رسد که قدرت تولیدمثل در مردان یا زنان مبتلا به دیابت شیرین طبیعی باشد. دوره‌های قاعدگی ممکن است با تغییراتی در کنترل گلوکز خون در زنان مبتلا به دیابت شیرین همراه باشد. حاملگی سبب افزایش چشمگیری در مقاومت به انسولین می‌شود؛ افزایش نیاز به انسولین در حاملگی غالباً دیابت شیرین را تشدید کرده و منجر به تشخیص GDM می‌گردد. گلوکز که در سطوح بالا برای جنین در حال تکامل تراتوژن است، به سادگی از جفت عبور می‌کند، ولی این مسائل در مورد انسولین صدق نمی‌کند. بنابراین هیپرگلیسمی مادر می‌تواند سبب تحریک ترشح انسولین در جنین شود. اثرات آنابولیک و رشدی انسولین ممکن است باعث ایجاد ماکرووزومی جنین شوند. GDM حدود  $7\%$  (۱ تا  $14\%$ ) از حاملگی‌ها را درگیر می‌سازد. بروز GDM در گروه‌های قومی خاصی افزایش قابل‌ملاحظه‌ای نشان می‌دهد، از جمله سیاهپوستان آمریکا و اهالی آمریکای لاتین؛ این افزایش بروز مشابه افزایش خطر ابتلا به دیابت شیرین نوع 2 می‌باشد. بر مبنای توصیه‌های رایج، بررسی عدم تحمل

تسهیل می‌نماید. انفوزیون گلوکز نیز برای جلوگیری از هیپوگلیسمی لازم است. گلوکز خون را باید مکرراً، در طول بیماری یا در دوره قبل و بعد از جراحی، کنترل نمود.

افراد مبتلا به دیابت نوع 2 را می‌توان با انفوزیون انسولین کنترل کرد و یا از مقدار کاهش یافته انسولین زیرجلدی با اثر طولانی ( $50-25\%$  کاهش بسته به شرایط بالینی) همراه با انسولین کوتاه اثر قبل از غذا استفاده نمود. داروهای خوراکی کاهنده گلوکز خون هنگام بستری کردن بیمار قطع می‌شوند. چرا که این داروها برای تنظیم گلوکز پلاسما در شرایط بالینی که نیاز به انسولین و مصرف گلوکز به سرعت تغییر می‌کند مناسب نیستند. به علاوه اگر بیمار ناشتا باشد ممکن است مصرف این داروهای خوراکی خطرناک باشد (مثل هیپوگلیسمی ناشی از سولفونیل اوره‌ها). در صورت تجویز مواد حاجب رادیوگرافی و یا در صورت وجود نارسایی شدید احتقانی قلب، اسیدوز، یا افت عملکرد کلیه، باید مصرف متفورمین را قطع کرد.

**ملاحظات ویژه در دیابت شیرین****تغذیه کامل وریدی**

(فصل ۹۸ را ملاحظه کنید) تغذیه کامل وریدی<sup>۱</sup> (TPN) تا حد زیادی میزان نیاز به انسولین را افزایش می‌دهد. به علاوه افرادی که قبلاً دیابت شیرین شناخته شده نداشته‌اند ممکن است در حین TPN دچار هیپرگلیسمی شده و نیاز به درمان انسولینی داشته باشند. روش ترجیحی درمان هیپرگلیسمی این افراد، انفوزیون وریدی انسولین است. در صورتی که انفوزیون انسولین از مسیر وریدی جداگانه‌ای انجام شود، تعیین میزان انسولین مورد نیاز با سرعت و کارایی بیشتری انجام خواهد شد. پس از اینکه دوز کامل انسولین مشخص شد، می‌توان انسولین را مستقیماً به محلول TPN اضافه کرد یا ترجیحاً از مسیر جداگانه‌ای انفوزیون نموده یا به صورت زیرجلدی تزریق کرد. غالباً افرادی که از TPN یا تغذیه روده‌ای استفاده می‌کنند، کالریهای مورد نیاز خود را به صورت مداوم دریافت می‌نمایند و نه به شکل عادی در زمان صرف وعده‌های غذا؛ به همین دلیل رژیم انسولین زیرجلدی را نیز باید به شکل مناسبی تغییر داد.

است به صورت منتشر در شرایط ژنتیکی خاصی نظیر لپروشونیسیم<sup>۲</sup> دیده شود. لیپودیستروفي منتشر با مقاومت شدید نسبت به انسولین همراه بوده و غالباً همراه با آکانتوزیس نیگریکانس و دیس لیپیدمی دیده می شود. لیپودیستروفي موضعی ناشی از تزریقات انسولین، با مصرف انسولین انسانی تا حد قابل ملاحظه ای کاهش یافته است.

**مهارکننده های پروتئاز و لیپودیستروفي** استفاده از مهارکننده های پروتئاز که برای درمان بیماری ناشی از HIV به کار می روند (فصل ۲۲۶) باعث تجمع چربی در نقاط مرکزی بدن (احشاء و ناحیه شکم)، تجمع چربی در ناحیه پشت و گردن، از بین رفتن چربی اندامها، کاهش حساسیت به انسولین (بالا رفتن سطح انسولین ناشتا و کاهش تحمل گلوکز در آزمایش تحمل گلوکز وریدی)، و دیس لیپیدمی می گردد. با اینکه بسیاری از جنبه های ظاهر فیزیکی این افراد شبیه به سندرم کوشینگ است، ولی افزایش سطح کورتیزول مسئول ایجاد این حالت ظاهری نیست. البته این احتمال همچنان وجود دارد که تغییرات مذکور به دلیل عفونت HIV و با یک مکانیسم نامشخص ایجاد می گردند، چون بعضی از ویژگیهای این سندرم قبل از استفاده از مهارکننده های پروتئاز نیز دیده می شدند. درمان لیپودیستروفي مرتبط با HIV هنوز مشخص نشده است.

## عوارض مزمن

## دیابت شیرین ۴۱۹

Alvin C. Powers

عوارض دیابت شیرین بسیاری از ارگان های بدن را تحت تاثیر قرار داده و مسئول قسمت اعظم نقایص و مرگومیر ناشی از این بیماری است. در ایالات متحده دیابت نخستین علت موارد جدید نابینایی در بزرگسالان، نارسایی کلیوی و

گلوکز بین هفته های ۲۴ و ۲۸ حاملگی در زنانی که در معرض خطر زیادی برای ابتلا به GDM قرار دارند ضروری است (سن بیشتر یا مساوی ۲۵ سال؛ چاقی؛ سابقه خانوادگی دیابت شیرین؛ تعلق به یکی از گروه های قومی نظیر اهالی آمریکای لاتین، بومیان آمریکا، آمریکایی های آسیایی تبار، سیاهپوستان آمریکا، و یا اهالی جزایر اقیانوس آرام). درمان GDM مشابه درمان دیابت مرتبط با حاملگی<sup>۱</sup> است و شامل MNT و تجویز انسولین در صورت تداوم هیپرگلیسمی می باشد. مصرف داروهای خوراکی کاهنده گلوکز در طی حاملگی مجاز نیست، اما در بررسی ها مشخص شده است استفاده از متفورمین یا گلیبوراید، کارایی داشته، با سمیت برای جنین همراه نبوده است. با این حال، اکثر پزشکان برای درمان GDM از انسولین استفاده می کنند. با درمان های رایج، میزان عوارض و مرگومیر مادران مبتلا به GDM و جنین های آنها تفاوتی با افراد غیردیابتی ندارد. افرادی که دچار GDM می شوند در معرض خطر زیادی برای ابتلا به دیابت شیرین نوع ۲ در آینده قرار دارند و باید به صورت منظم از نظر ابتلا به دیابت شیرین مورد بررسی قرار گیرند. در اکثر افراد مبتلا به GDM پس از زایمان تحمل گلوکز به وضعیت طبیعی برمی گردد، ولی در بعضی از ایشان دیابت آشکار ادامه یافته و یا اختلال تحمل گلوکز مشاهده می شود. علاوه بر این به نظر می رسد که کودکان زنان مبتلا به GDM در معرض خطر چاقی و عدم تحمل گلوکز قرار داشته و شانس زیادی برای ابتلا به دیابت در سال های آخر نوجوانی خواهند داشت. حاملگی در افراد مبتلا به دیابت شیرین نیازمند برنامه ریزی دقیق و اجرای رژیم های درمانی منظم است. درمان شدید دیابت و طبیعی کردن میزان HbA<sub>1c</sub> برای زنانی که مبتلا به دیابت شیرین هستند و قصد حامله شدن دارند، ضروری است. حیاتی ترین دوره کنترل گلوکز خون، دوران بلافاصله پس از آسنتی است. خطر بروز ناهنجاری های جنینی در افرادی که دیابت شیرین آنها در زمان باروری کنترل نشده است ۴ تا ۱۰ برابر افزایش می یابد. هدف از این درمان، طبیعی کردن گلوکز پلاسما در طی دوره قبل از باروری و در تمام دوران ارگانزایی جنین است.

## دیابت شیرین لیپودیستروفي

لیپودیستروفي یا از دست دادن بافت چربی زیرجلدی، ممکن

1- pregnancy - associated diabetes

2- leprechaunism

جدول ۱-۴۱۹ عوارض مربوط به دیابت

## میکروواسکولر

بیماری چشمی

رتینوپاتی (غیرپرولیفراتیو / پرولیفراتیو)

ادم ماکولا

نوروپاتی

حسی و حرکتی (موتور و حسی نوروپاتی)

اتونوم

نفروپاتی

## ماکروواسکولر

بیماری شریان کرونر

بیماری شریانی محیطی

بیماری عروق مغز

## سایر عوارض

گوارشی (گاستروپارزی، اسهال)

ادراری تناسلی (اوروپاتی / اختلال عملکرد جنسی)

پوستی

عقونی

کانازاکت

گلوکوم

aCheiroarthropathy

بیماری دهن و دندان

از دست دادن شنوایی

قطع غیرتروماتیک اندام تحتانی است. عوارض مرتبط با دیابت معمولاً خود را پیش از گذشت دو دهه از شروع هیپرگلیسمی نشان نمی‌دهند. از آنجا که دیابت شیرین نوع ۲، غالباً یک دوره طولانی مدت هیپرگلیسمی بدون علامت دارد، بسیاری از افراد مبتلا به دیابت شیرین نوع ۲، در زمان تشخیص دچار این عوارض شده‌اند. خوشبختانه بسیاری از عوارض مرتبط با دیابت قابل پیشگیری‌اند یا در صورت تشخیص به موقع، کنترل شدید قند خون و تلاش برای به حداقل رساندن خطر ابتلا به این عوارض، می‌توان آنها را به تاخیر انداخت.

عوارض مرتبط با دیابت را می‌توان به دو دسته عروقی و غیرعروقی تقسیم کرد که در دیابت نوع ۱ و ۲ مشابه هستند (جدول ۱-۴۱۹). عوارض عروقی دیابت شیرین نیز خود به دو دسته میکروواسکولر (رتینوپاتی، نوروپاتی، نفروپاتی) و ماکروواسکولر (بیماری عروق کرونری [CHD]، بیماری عروق محیطی [PAD]، بیماری عروق مغز) تقسیم می‌شوند. عوارض میکروواسکولر، خاص دیابت هستند، در حالی که عوارض ماکروواسکولر در افراد غیردیابتی نیز دیده می‌شود با این تفاوت که شیوع این عوارض در مبتلایان به دیابت بیشتر است. عوارض غیرعروقی عبارتند از: گاستروپارزی، عفونت‌ها، تغییرات پوستی و از دست دادن شنوایی. مشخص نیست که آیا دیابت نوع ۲ خطر ابتلا به دمانس یا اختلال در فعالیت شناختی را افزایش می‌دهد یا خیر.

## کنترل گلوکز خون و عوارض آن

عوارض میکروواسکولر در دیابت شیرین نوع ۱ و ۲، در نتیجه هیپرگلیسمی مزمن به وجود می‌آیند (شکل ۱-۴۱۹) شواهد دال بر نقش هیپرگلیسمی در ایجاد عوارض ماکروواسکولر چندان قطعی نیستند. در مبتلایان به دیابت نوع ۲ CDH و میزان مرگ و میر، ۲ تا ۴ برابر بیشتر از سایرین است و با سطح گلوکز خون در زمان ناشتایی و پس از غذا مرتبط است؛ همچنین میزان هموگلوبین A<sub>1C</sub> نیز در آن تاثیر دارد. عوارضی چون دیس‌لیپیدمی و هیپرتشن نیز نقش مهمی در ابتلا به عوارض ماکروواسکولر ایفا می‌کنند.

«کارآزمایی کنترل دیابت و عوارض آن» (DCCT) حاوی مدارک قطعی است که نشان می‌دهد کاهش هیپرگلیسمی مزمن می‌تواند از بروز بسیاری از عوارض

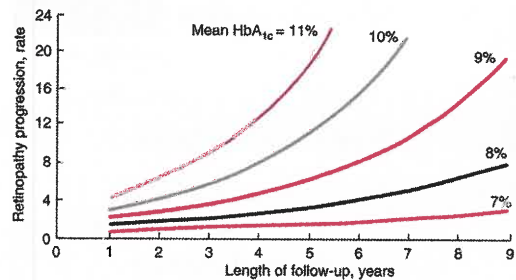
دیگر عوارض همراه با دیابت (که ارتباط آن با هیپرگلیسمی چندان واضح نیست) عبارتند از: افسردگی، آپنه خواب انسدادی، بیماری کبد چرب، شکستگی هیپ، پایین بودن تستوسترون در مردان.

a. افزایش ضخامت پوست و کاهش حرکت مفصل.

زودرس دیابت شیرین نوع ۱ جلوگیری نماید (شکل ۱-۴۱۹). این مطالعه یک کارآزمایی بالینی بزرگ و چند مرکزی بود که به صورت تصادفی شده بر روی ۱۴۰۰ بیمار مبتلا به دیابت شیرین نوع ۱ که از روش کنترل شدید یا معمولی دیابت استفاده می‌کردند انجام شد و سپس بروز عوارض مرتبط با دیابت در آنها به صورت آینده‌نگر طی یک دوره ۶/۵ ساله (به طور متوسط) مورد ارزیابی قرار گرفت. افرادی که در گروه کنترل شدید دیابت قرار داشتند، در هر روز



خون سبب کاهش رتینوپاتی پرولیفراتیو و غیرپرولیفراتیو (۴۷٪ کاهش)، میکروآلبومینوری (۳۹٪ کاهش)، نفروپاتی بالینی (۵۴٪ کاهش) و نوروپاتی (۶۰٪ کاهش) می‌گردد. بهبود کنترل گلوکز خون همچنین سیر پیشرفت عوارض زودرس دیابت را کند می‌نماید. در فاز DCCT افزایش وزن (۴/۶kg) و هیپرگلیسمی شدید (به نحوی که برای برطرف کردن آن از شخص دیگری کمک گرفته می‌شد) در گروه با کنترل شدید، شیوع بیشتری داشت. فواید بهبود کنترل قند خون در تمامی مقادیر HbA<sub>1c</sub> محسوس بود (شکل ۱-۴۱۹)؛ به عبارت دیگر کنترل قند خون در هر سطحی از HbA<sub>1c</sub> مفید است. بر اساس نتایج DCCT می‌توان پیش‌بینی کرد که بیمارانی که تحت کنترل شدید دیابت قرار می‌گیرند، ۷/۷ سال بیشتر از گروه دیگر بینایی خود را حفظ خواهند کرد، ۵/۸ سال دیرتر به سمت بیماری مرحله نهایی کلیوی (ESRD) سیر می‌کنند، و ۵/۶ سال دیرتر نیاز به آمپوتاسیونهای اندام تحتانی پیدا می‌کنند. اگر تمام عوارض دیابت شیرین را با هم در نظر بگیریم، افراد گروه کنترل شدید دیابت در مقایسه با افرادی که از درمان استاندارد استفاده کرده‌اند، می‌توانند ۱۵/۳ سال بیشتر زندگی بدون عوارض میکروواسکولر یا نورولوژیک قابل ملاحظه را تجربه نمایند. معنای عبارت فوق این است که بیماران گروه کنترل شدید دیابت، ۵/۱ سال بیشتر امید به زندگی خواهند داشت. داده‌های حاصل از ۳۰ سال پیگیری گروه کنترل شدید دیابت، حاکی از کاهش پیوسته رتینوپاتی، نفروپاتی و بیماری قلبی عروقی است. برای نمونه، در پیگیری‌هایی که به طور متوسط ۱۷ سال طول کشید کاهش ۴۲ تا ۵۷ درصدی حوادث قلبی عروقی در افرادی که در گروه کنترل شدید قرار داشتند مشاهده شد MI غیرکشننده، سکته مغزی، یا مرگ ناشی از حوادث قلبی عروقی؛ این کاهش در حالی بود که در فاصله ۶/۵ تا ۱۷ سال میزان کنترل قند خون در این افراد مشابه گروه کنترل عادی دیابت بود. در خلال فاز EDIC، کمتر از ۱ درصد از بیماران کوهورت دچار نابینایی، قطع عضو یا نیازمند دیالیز شده بودند. «مطالعه آینده‌نگر دیابت در انگلستان» (UKPDS) سیر بیماری را در بیش از ۵۰۰۰ نفر مبتلا به دیابت شیرین نوع ۲ به مدت بیش از ۱۰ سال مورد مطالعه قرار داد. در این مطالعه از چند رژیم درمانی استفاده شد و سپس تأثیر کنترل شدید گلوکز خون و درمان



**شکل ۱-۴۱۹** ارتباط کنترل گلوکز خون و طول مدت دیابت با رتینوپاتی دیابتی. میزان پیشرفت رتینوپاتی در افرادی که در مطالعه DCCT (کارآزمایی کنترل و عوارض دیابت) بودند به صورت تابعی از طول مدت پی‌گیری بیمار، در منحنی‌های مختلفی که برای مقادیر مختلف HbA<sub>1c</sub> رسم شده‌اند نشان داده شده است.

چند نوبت انسولین دریافت کرده (به صورت تزریق یا پمپ) و در کنار آن از حمایت‌های گسترده آموزشی، روانشناختی، و طبی نیز استفاده می‌کردند. افرادی که در گروه کنترل معمولی دیابت بودند، روزانه دو نوبت انسولین تزریق می‌کردند و هر سه ماه یکبار نیز از نظر وضعیت تغذیه‌ای، آموزشی، و بالینی مورد ارزیابی قرار می‌گرفتند. هدف از کنترل گروه اول حفظ گلوکز خون در حد طبیعی بود؛ و این هدف در گروه دوم جلوگیری از بروز علائم دیابت بود. در افرادی که در گروه کنترل شدید دیابت قرار داشتند، میزان هموگلوبین A<sub>1c</sub> (۷/۳٪) به شکل چشمگیری کمتر از مقدار آن در بیمارانی بود که تحت کنترل معمولی دیابت بودند (۹/۱٪). پس از انتشار نتایج DCCT در سال ۱۹۹۳، شرکت‌کنندگان در این مطالعه، در کارآزمایی EDIC تحت پیگیری قرار گرفتند که اخیراً مجموع این پیگیری‌ها (DCCT + EDIC) سی‌امین سال خود را پشت سر گذاشت. در پایان فاز DCCT به هر دو گروه مورد مطالعه (یعنی گروه کنترل شدید و گروه کنترل معمولی) درمان سختگیرانه دیابت پیشنهاد شد. با این حال طی ۱۸ سال پیگیری بعدی، مرز میان ۲ گروه که آنها را براساس میزان کنترل قند خون از هم جدا می‌کرد، برداشته شد و HbA<sub>1c</sub> در هر ۲ گروه به طور متوسط حدود ۸/۰ درصد حفظ شد. نتایج مطالعه DCCT نشان داد که بهبود کنترل گلوکز

تأیید کردند.

بنابراین این کارآزمایی‌های بالینی بزرگ در خصوص دیابت نوع ۱ و ۲، این نظریه را که هیپرگلیسمی مزمن یک نقش سببی در پاتوژنز عوارض میکروواسکولر دیابت دارد تأیید می‌نمایند. در هر دو مطالعه DCCT و UKPDS، مواردی که فرد بیش از ۱۰ سال تحت پیگیری قرار داشت، حوادث قلبی عروقی کاهش می‌یافت، حتی اگر پس از آن بیمار قند خون خود را در سطح مطلوب حفظ نمی‌کرد. تأثیر مثبت یک دوره کنترل قند خون بر پیشگیری از بیماری در آینده، تأثیر مورو<sup>۲</sup> یا خاخره متابولیک<sup>۵</sup> نامیده می‌شود.

ویژگی‌های عوارض مرتبط با دیابت به طور خلاصه عبارتند از: ۱) مدت و شدت هیپرگلیسمی با عوارض مرتبط است. ۲) کنترل سختگیرانه در تمامی انواع DM مفید است. ۳) کنترل فشار خون به ویژه در دیابت نوع ۲ حیاتی است. ۴) میزان بقا در مبتلایان به دیابت نوع ۱ در حال افزایش و عوارض مرتبط با آن در حال کاهش است. ۵) اینگونه نیست که تمامی مبتلایان به دیابت دچار عوارض مرتبط با آن شوند. عوامل کمتر شناخته‌شده‌ای نیز وجود دارند که می‌توانند ابتلا به عوارض دیابت را تحت تأثیر قرار دهند. به عنوان مثال، برخی از بیماران علی‌رغم ابتلای طولانی‌مدت به DM هرگز دچار نفروپاتی یا رتینوپاتی نمی‌شوند. در بسیاری از این افراد، نحوه کنترل قند خون با کسانی که دچار عوارض میکروواسکولر می‌شوند، تفاوتی ندارد؛ که این امر حاکی از تأثیر استعداد ژنتیکی برای ابتلا به برخی از عوارض خاص است.

### مکانیسم بروز عوارض

با اینکه هیپرگلیسمی مزمن عامل اتیولوژیک مهمی است که منجر به بروز عوارض دیابت شیرین می‌گردد، ولی مکانیسم یا مکانیسم‌هایی که هیپرگلیسمی از طریق آنها سبب ایجاد چنین اختلالات متنوع سلولی و عضوی می‌شود ناشناخته مانده‌اند. یک فرضیه رو به گسترش، اینست که، هایپرگلیسمی منجر به تغییرات اپی‌ژنتیک در سلول‌های مبتلا

عوامل خطر ساز بر پیدایش عوارض دیابت مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه افراد مبتلا به دیابت شیرین نوع ۲ که بیماری آنها تازه تشخیص داده شده بود به صورت تصادفی در دو گروه قرار داده شدند: (۱) کنترل شدید دیابت با استفاده از رژیم‌های مختلف مرکب از انسولین، یک داروی سولفونیل اوره، یا متفورمین؛ یا (۲) درمان متداول و معمولی با استفاده از تغییر رژیم غذایی و درمان دارویی با هدف پیشگیری از نشانه‌های بیماری. به علاوه به این افراد به صورت تصادفی رژیم‌های متفاوتی برای درمان هیپرتانسیون تجویز شد. در افرادی که تحت درمان متمرکز قرار داشتند میزان HbA<sub>1c</sub> برابر ۷/۰٪ و در گروه درمان استاندارد برابر ۷/۹٪ بود. در مطالعه UKPDS نشان داده شد که به ازای هر یک درصد کاهش HbA<sub>1c</sub>، ۳۵٪ کاهش در عوارض میکروواسکولر رخ می‌دهد. همانند مطالعه DCCT، ارتباط مداومی بین کنترل گلوکز خون و بروز عوارض وجود داشت. همچنین بهبود کنترل گلوکز خون در دوره پیگیری که بیش از ۱۰ سال به طول انجامید موجب کاهش حوادث قلبی عروقی شد.

یکی از یافته‌های مهم مطالعه UKPDS این بود که کنترل دقیق فشار خون به شکل قابل ملاحظه‌ای سبب کاهش عوارض ماکرو و میکروواسکولر می‌شود. در واقع، اثرات مفید کنترل فشار خون بیشتر از فوائد ناشی از کنترل گلوکز خون بودند. کاهش فشار خون تا حدود متوسط (۱۴۴/۸۲mmHg) باعث کاهش خطر مرگ‌های مرتبط با دیابت شیرین، سکته مغزی، بیماری‌های انتهایی میکروواسکولر، رتینوپاتی، و نارسایی قلبی می‌شود (میزان کاهش خطر بین ۳۲ تا ۵۶٪).

در مطالعه کوچکی که در میان بیماران لاغر ژاپنی مبتلا به دیابت شیرین نوع ۲ انجام شد نیز کاهش مشابهی در خطر رتینوپاتی و نفروپاتی مشاهده گردید. در این مطالعه بیماران به صورت تصادفی در دو گروه کنترل شدید گلوکز خون و یا درمان استاندارد با انسولین قرار گرفتند (مطالعه کوماموتو<sup>۱</sup>). نتایج این مطالعه، مفید بودن کنترل دقیق گلوکز خون را در افرادی که نژاد متفاوت و احتمالاً علل متفاوتی برای ابتلا به دیابت شیرین دارند نشان داد (این افراد از نظر فنوتیپی با افراد مطالعه‌های DCCT و UKPDS تفاوت داشتند).<sup>۲</sup> کارآزمایی ACCORD<sup>۳</sup> و ADVANCE<sup>۴</sup> نیز کاهش عوارض میکروواسکولر در پی بهبود کنترل قند خون را

1- kumamoto

2- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes

3- Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation

4- legacy effect

5- metabolic memory

شکل‌دهنده بتا ( $TGF-\beta$ ) در نفروپاتی دیابتی افزایش یافته و سبب تحریک تولید کلاژن و فیبرونکتین غشای پایه به‌وسیله سلول‌های مزانشیال می‌گردد. یک مکانیسم مشترک احتمالی آن است که هیپرگلیسمی منجر به افزایش تولید ترکیبات واکنشگر اکسیژن یا سوپراکسید در میتوکندری‌ها می‌شود؛ این ترکیبات ممکن است هر چهار مسیر ذکر شده را فعال نمایند. با اینکه هیپرگلیسمی به‌عنوان یک عامل اولیه در بروز عوارض دیابت نقش دارد، ولی هنوز مشخص نشده است که آیا روندهای پاتوفیزیولوژیک مشابهی در همه این عوارض وجود دارند و یا اینکه در هر عضوی، روند پاتوفیزیولوژیک خاصی غالب است.

### عوارض چشمی دیابت شیرین

دیابت شیرین علت اصلی نابینایی در سنین ۲۰ تا ۷۴ سالگی در ایالات متحده است. اهمیت این مسأله از آنجا روشن می‌شود که احتمال بروز نابینایی قانوناً در افراد مبتلا به دیابت شیرین، ۲۵ برابر بیشتر از افراد غیرمبتلا به دیابت شیرین است. نابینایی عمدتاً در نتیجه رتینوپاتی پیشرونده دیابت و ایجاد ادم قابل‌ملاحظه ماکولا (از نظر بالینی) رخ می‌دهد. رتینوپاتی دیابتی به دو مرحله غیرپرولیفراتیو و پرولیفراتیو تقسیم‌بندی می‌شود. رتینوپاتی دیابتی غیرپرولیفراتیو معمولاً در اواخر دهه اول یا اوایل دهه دوم بیماری ظاهر شده و مشخصات آن عبارت‌اند از: میکروآنوریسمهای عروقی شبکیه، خونریزیهای نقطه‌ای، و لکه‌های پشمی پنبه‌ای<sup>۱</sup> (شکل ۲-۱۹۴). رتینوپاتی غیرپرولیفراتیو خفیف ممکن است به سمت بیماری پیشرفته‌تری سیر کند که ویژگیهای آن به‌صورت تغییر در قطر وریدها، ناهنجاری‌های میکروواسکولر داخل شبکیه، و میکروآنوریسمهای بسیار زیاد و خونریزیهای متعدد می‌باشند. مکانیسمهای پاتوفیزیولوژیکی که در رتینوپاتی غیرپرولیفراتیو دخیل هستند عبارت‌اند از: فقدان پری‌سیت‌های شبکیه، افزایش نفوذپذیری عروق شبکیه، تغییر جریان خون شبکیه، و غیرطبیعی شدن عروق کوچک شبکیه، که همگی این مکانیسمها به ایسکمی شبکیه منجر می‌گردند. براساس یک نظریه دیگر، پاتولوژی دخیل در این اختلال شامل روندهای

می‌شود (فصل ۸۲). این تغییرات، بیان ژن را در سلول‌های مبتلا تحت تأثیر قرار می‌دهند. برای مثال، این فرضیه ممکن است تأثیر موروثی یا خاطره متابولیک که در بالا به آن اشاره شد را توضیح دهد.

برای توضیح چگونگی تأثیر هیپرگلیسمی در ابتلا به عوارض DM چهار فرضیه ارائه شده است؛ این فرضیه‌ها با یکدیگر در تضاد نیستند و عبارتند از: ۱) افزایش گلوکز درون سلولی موجب تولید AGEs<sup>۱</sup> می‌شود؛ این محصولات متعاقباً در فرایند غیرآنزیمی گلیکوزیله شدن پروتئین‌های درون سلولی و برون سلولی، به گیرنده‌های سطح سلول متصل می‌شوند؛ این امر موجب اتصال متقاطع پروتئین‌ها، افزایش آترواسکلروز، اختلال در فعالیت گلوامرول و اندوتلیوم و تغییر در ترکیب ماتریکس خارج سلولی می‌شود. ۲) هیپرگلیسمی سبب افزایش متابولیسم گلوکز از طریق مسیر سوربیتول می‌شود؛ آنزیم آلدوز ردوکتاز در این مسیر دخالت دارد. با این حال آزمایش این نظریه در انسان با استفاده از مهارکننده‌های آلدوز ردوکتاز، اثرات بالینی مفیدی را در نتایج رتینوپاتی، نوروپاتی، یا نفروپاتی نشان نداده است. ۳) هیپرگلیسمی سبب افزایش تشکیل دی‌آسید گلیسرول و در نتیجه فعال شدن پروتئین کیناز C (PKC) می‌شود. PKC سبب تغییر نسخه‌برداری از ژنهای فیبرونکتین، کلاژن نوع IV، پروتئین‌های انقباضی، و پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی در سلول‌های اندوتلیال و نورونها می‌شود. ۴) هیپرگلیسمی جریان مسیر هگزوزآمین را افزایش می‌دهد و این مسیر فروکتوز-۶- فسفات تولید می‌کند که پیش ماده گلیکوزیلاسیون وابسته به O<sup>۲</sup> و تولید پروتئوگلیکان است. مسیر هگزوزآمین می‌تواند سبب تغییر عملکرد شود و این کار را از طریق گلیکوزیلاسیون پروتئین‌هایی نظیر نیتریک اکسید سنتاز اندوتلیومی و یا از طریق تغییرات بیان ژن فاکتور رشد تغییر شکل دهنده بتا ( $TGF-\beta$ ) یا مهارکننده فعال‌کننده پلاسمینوژن 1 (PAI-1) انجام می‌دهد.

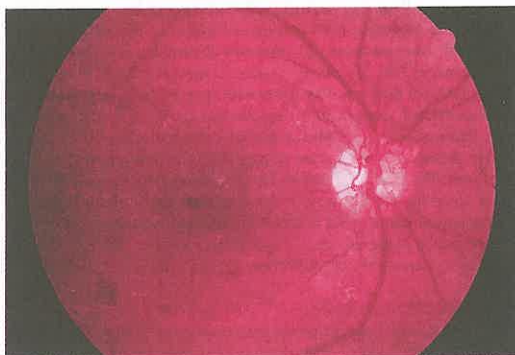
به نظر می‌رسد که فاکتورهای رشد نقش مهمی در بروز برخی عوارض ناشی از دیابت شیرین بازی می‌کنند و تولید آنها به‌وسیله اکثر مسیرهای ذکر شده افزایش می‌یابد. فاکتور رشد اندوتلیوم عروقی A (VEGF-A) در رتینوپاتی پرولیفراتیو دیابتی به‌صورت موضعی افزایش یافته و پس از فتوکواگولاسیون لیزری کاهش پیدا می‌کند. فاکتور رشد تغییر

1- advanced glycation end products

2- O-linked glycosylation

3- cotton-wool

مدت دیابت شیرین و میزان کنترل گلوکز خون، بهترین نشانگرهای پیش‌بینی بروز رتینوپاتی هستند؛ هیپرتانسیون و نفروپاتی نیز عوامل خطر ساز در این رابطه هستند. رتینوپاتی غیرپرولیفراتیو تقریباً در تمام افرادی که بیش از ۲۰ سال مبتلا به دیابت شیرین بوده‌اند مشاهده می‌شود. با اینکه استعداد ژنتیکی نیز در بروز رتینوپاتی دیابتی نقش دارد، ولی تأثیر آن در ایجاد این عارضه کمتر از اثرات ناشی از مدت ابتلا به دیابت شیرین یا میزان کنترل گلوکز خون است.



### درمان رتینوپاتی دیابتی

مؤثرترین درمان رتینوپاتی دیابتی، پیش‌گیری از آن است. کنترل شدید گلوکز خون و فشارخون سبب تأخیر در بروز یا کند کردن سیر پیشرفت رتینوپاتی در افراد مبتلا به دیابت شیرین نوع ۱ یا ۲ می‌گردد. در طی ۶ تا ۱۲ ماه ابتدایی بهبود کنترل گلوکز خون، رتینوپاتی تثبیت شده دیابتی به شکل متناقصی و خیم‌تر می‌شود. خوشبختانه این حالت موقتی بوده و در طولانی‌مدت، بهبود کنترل گلوکز خون سبب کاهش رتینوپاتی دیابتی می‌شود. افرادی را که رتینوپاتی شناخته شده دارند در هنگام شروع درمان شدید، کاندیدای دریافت پیش‌گیرانه فتوکواگولاسیون<sup>۱</sup> لیزری هستند. در صورت وجود رتینوپاتی پیشرفته، بهبود کنترل گلوکز خون کمتر مفید خواهد بود، اگرچه می‌توان با انجام مراقبت‌های چشمی کافی از بروز اکثر موارد نابینایی پیش‌گیری کرد.

معاینات کامل و منظم چشم برای تمام افراد مبتلا به دیابت شیرین ضروری است (جدول ۱-۴۱۸ را ببینید). اکثر عوارض چشمی دیابت را در صورت تشخیص به موقع می‌توان با موفقیت درمان کرد. معاینات معمولی چشم که بدون اتساع عنبیه و توسط مسئولین مراقبت‌های اولیه یا متخصصین دیابت انجام می‌شوند، برای تشخیص صحیح عوارض چشمی دیابت ناکافی هستند. تشخیص و درمان عوارض چشمی دیابت احتیاج به ویزیت یک متخصص چشم‌پزشکی دارد. فتوکواگولاسیون لیزری برای

**شکل ۲-۴۱۹** رتینوپاتی دیابتی موجب خونریزیهای پراکنده، تراوش اگزودای زرد رنگ و نتوواسکولاریزاسیون (تشکیل عروق جدید) می‌شود. این بیمار، عروق تازه تشکیلی (نتوواسکولار) دارد که از محل دیسک بینایی رشد کرده‌اند. این بیمار نیاز به فوتوکواگولاسیون کامل وفوری تمام شبکه با لیزر دارد.

التهابی در واحدهای عروقی - عصبی شبکه می‌شود؛ این واحدها از نورون‌ها، سلول‌های گلیا، آستروسیت‌ها، سلول‌های مولر و ساختارهای عروقی تخصص یافته تشکیل یافته‌اند. ظاهر شدن عروق جدید (نتوواسکولاریزاسیون) در پاسخ به هیپوکسی شبکه، شاه‌علامت<sup>۱</sup> رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو است (شکل ۲-۴۱۹). این عروق تازه تشکیل شده در نزدیکی عصب بینایی و/ یا ماکولا ایجاد شده و به سادگی پاره می‌شوند؛ این اتفاق می‌تواند موجب خونریزی زجاجیه، فیروز، و در نهایت کنده شدن شبکه گردد. همه افراد مبتلا به رتینوپاتی غیرپرولیفراتیو دچار رتینوپاتی پرولیفراتیو نخواهند شد، ولی هرچه بیماری غیرپرولیفراتیو شدیدتر باشد، احتمال تبدیل آن به حالت پرولیفراتیو طی مدت ۵ سال افزایش پیدا می‌کند. این مسأله فرصت مناسبی را برای تشخیص به موقع و درمان رتینوپاتی دیابتی فراهم می‌کند. ادم ماکولایی که از نظر بالینی با اهمیت باشد، می‌تواند در زمینه هر دو نوع رتینوپاتی پرولیفراتیو و غیرپرولیفراتیو رخ دهد. آنژیوگرافی فلورسین و OCT<sup>۲</sup> برای تشخیص ادم ماکولا سودمند هستند. ادم ماکولا با ۲۵٪ احتمال کاهش دید متوسط طی ۳ سال همراه است. طول

1- hallmark

2- Optical Coherence Tomography

3- photocoagulation



سیر طبیعی نفروپاتی دیابتی با توالی نسبتاً قابل پیش‌بینی از رویدادها مشخص می‌شود که ابتدا برای افراد مبتلا به دیابت نوع 1 شناسایی شد، ولی به نظر می‌رسد که در دیابت نوع 2 نیز توالی مشابهی وجود دارد (شکل ۳-۴۱۹). افزایش خون‌رسانی گلومرولی و هیپرتروفی کلیوی در اولین سال‌های پس از شروع دیابت شیرین رخ داده و با افزایش میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR) همراه است. طی ۵ سال ابتدای سیر دیابت شیرین، ضخیم شدن غشای پایه گلومرولی، هیپرتروفی گلومرولی، و اتساع حجم مزانزیال رخ داده و GFR به حد طبیعی برمی‌گردد. پس از گذشت ۵ تا ۱۰ سال از دیابت شیرین نوع 1، در بسیاری از مبتلایان دفع مقادیر کمی از آلبومین از طریق ادرار شروع می‌شود. اخیراً انجمن دیابت آمریکا (ADA) پیشنهاد داده است هنگامی که از دفع ادراری آلبومین به عنوان یکی از عوامل خطر ساز برای ابتلا به نفروپاتی و بیماری قلبی عروقی (CVD) یاد می‌شود، به جای اصطلاحات میکروآلبومینوری (دفع  $29.9\text{mg/d} - 30\text{mg/d}$  آلبومین در ادرار ۲۴ ساعته یا  $29.9\mu\text{g/mg}$  -  $30\text{mg}$  کراتینین) و ماکروآلبومینوری (دفع بیش از  $30\text{mg}$  آلبومین در ۲۴ ساعت) از اصطلاحات «آلبومینوری مداوم» ( $29.9\text{mg}/24\text{h} - 30$ ) و «آلبومینوری مداوم» ( $\geq 30\text{mg}/24\text{h}$ ) استفاده شود تا طبیعت پیوسته و مداوم دفع آلبومین بهتر منعکس شود. در این فصل از اصطلاحات میکروآلبومینوری و ماکروآلبومینوری استفاده شده است. با اینکه ظهور میکروآلبومینوری در دیابت شیرین نوع 1، عامل خطر ساز مهمی برای پیشرفت به طرف ماکروآلبومینوری محسوب می‌شود، ولی تقریباً فقط ۵۰٪ از بیماران طی ۱۰ سال بعد به طرف ماکروآلبومینوری پیشرفت می‌کنند. در بعضی از مبتلایان به دیابت نوع 1 و میکروآلبومینوری کوتاه‌مدت، میکروآلبومینوری پسرفت می‌کند. همچنین میکروآلبومینوری یکی از عوامل خطر ساز برای ابتلا به بیماری قلبی عروقی محسوب می‌شود. هنگامی که ماکروآلبومینوری ایجاد می‌شود، GFR با سرعت ثابتی کاهش یافته و تقریباً ۵۰٪ بیماران طی مدت ۷ تا ۱۰ سال به مرحله ESRD می‌رسند. هنگامی که ماکروآلبومینوری رخ می‌دهد، فشار خون اندکی افزایش پیدا می‌کند و تغییرات پاتولوژیک احتمالاً برگشت‌ناپذیر خواهند بود.

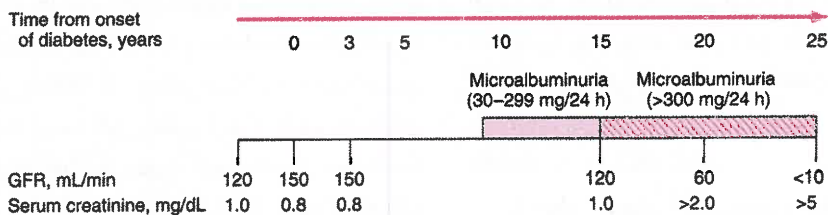
نفروپاتی که در دیابت شیرین نوع 2 به وجود می‌آید از

حفظ بینایی بسیار مؤثر است. رتینوپاتی پرولیفراتیو معمولاً با فتوکواگولاسیون لیزری تمام شبکه درمان می‌شود، درحالی‌که ادم ماکولا را با فتوکواگولاسیون لیزری کانونی و فاکتور رشد اندوتلیومی ضدعروقی (به صورت تزریق چشمی) درمان می‌کنند. به نظر نمی‌رسد که درمان با آسپیرین ( $650\text{mg/d}$ ) تأثیری بر سیر طبیعی رتینوپاتی دیابتی داشته باشد.

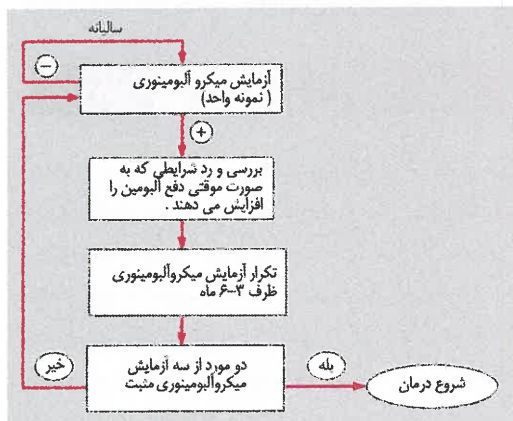
### عوارض کلیوی دیابت شیرین

در ایالات متحده نفروپاتی دیابتی نخستین علت ابتلا به بیماری مزمن کلیوی (CKD)، ESRD و CKD نیازمند به پیوند کلیه است. علاوه بر این، پیش‌آگهی انجام دیالیز در فرد مبتلا به دیابت ضعیف است و میزان بقای آن با بسیاری از انواع سرطان‌ها قابل مقایسه است. وجود آلبومینوری در افراد مبتلا به دیابت شیرین، با افزایش خطر بیماری‌های قلبی عروقی همراه است. افراد مبتلا به نفروپاتی دیابتی به طور شایع رتینوپاتی دیابتی نیز دارند.

همانند سایر عوارض میکروواسکولر، مکانیسم بیماری‌زایی نفروپاتی دیابتی با هیپرگلیسمی مزمن در ارتباط است. مکانیسم‌هایی که از طریق آنها هیپرگلیسمی مزمن منجر به ESRD می‌شود کاملاً شناخته نشده‌اند، ولی این مسائل را شامل می‌شوند: اثرات فاکتورهای محلول (فاکتورهای رشد، آنژیوتانسین II، اندوتلین، AGEs)، تغییرات همودینامیک در گردش خون مویرگی کلیه‌ها (افزایش خون‌رسانی یا افزایش فیلتراسیون گلومرولی، افزایش فشار مویرگی گلومرولی)، و تغییرات ساختمانی گلومرول‌ها (افزایش ماتریکس خارج سلولی، ضخیم شدن غشای پایه، اتساع حجم مزانزیال، فیبروز). بعضی از این تأثیرات از طریق گیرنده‌های آنژیوتانسین II اعمال می‌شوند. کشیدن سیگار کاهش عملکرد کلیوی را تسریع می‌کند. از آنجا که فقط ۴۰-۲۰٪ از بیماران دیابتی، به نفروپاتی دیابتی دچار می‌شوند، دیگر عوامل مستعدکننده ژنتیکی و محیطی برای ابتلا به این عارضه، ناشناخته مانده‌اند. از عوامل خطر شناخته شده، می‌توان نژاد و سابقه خانوادگی نفروپاتی دیابتی را نام برد. نفروپاتی دیابتی و ESRD ناشی از دیابت، در نژادهای آمریکایی - آفریقایی، بومیان آمریکا و اسپانیایی تبارها شایع‌ترند.



**شکل ۳-۴۱۹** سیر زمانی بروز نوروپاتی دیابتی. ارتباط این عارضه از هنگام شروع دیابت، با میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR) و مقدار کراتینین سرم نمایش داده شده است.



**شکل ۴-۴۱۹** غربالگری برای میکروآلبومینوری، باید برای بیماران مبتلا به دیابت نوع 1 که  $\leq 5$  سال به این بیماری مبتلا بوده‌اند، بیماران مبتلا به دیابت نوع 2 و در طول حاملگی، انجام شود. عوارض غیرمرتبط با دیابت که می‌توانند میکروآلبومینوری را افزایش دهند عبارتند از: عفونت دستگاه ادراری، هماچوری، نارسایی قلبی، بیماری تبادلی، هیپرگلیسمی شدید، هیپرتانسیون شدید، و ورزش سنگین.

آلبومینوری در مبتلایان به دیابت نوع 1، پنج سال پس از شروع دیابت و در مبتلایان به دیابت نوع 2، در زمان تشخیص آغاز می‌شود.

اسیدوز توبولی کلیوی نوع IV (هیپوآلدوسترونیسم هیپورنینمیک) در دیابت نوع 1 و 2 نیز رخ می‌دهد. در این افراد تمایلی به بروز هیپرکالمی دیده می‌شود که ممکن است

جهت زیر با نوروپاتی ایجاد شده در دیابت شیرین نوع 1 تفاوت دارد: (۱) میکروآلبومینوری یا ماکروآلبومینوری ممکن است هنگام تشخیص دیابت شیرین نوع 2 وجود داشته باشند، که نشان‌دهنده دوره طولانی بدون علامت این بیماری است؛ (۲) هیپرتانسیون بیشتر با میکروآلبومینوری یا ماکروآلبومینوری ناشی از دیابت شیرین نوع 2 همراهی دارد؛ و (۳) در دیابت شیرین نوع 2 وجود میکروآلبومینوری ارزش پیش‌بینی‌کننده کمتری برای نوروپاتی دیابتی و پیشرفت به طرف ماکروآلبومینوری دارد که دلیل عمده آن افزایش مرگومیر ناشی از CV در این دسته از بیماران است و سرانجام باید به خاطر داشت که آلبومینوری در دیابت شیرین نوع 2 ممکن است ثانویه به عواملی باشد که ربطی به دیابت شیرین ندارند، از جمله هیپرتانسیون، نارسایی احتقانی قلب (CHF)، بیماری پروستات، یا عفونت.

به عنوان بخشی از مراقبت جامع دیابت (فصل ۴۱۸). باید میکروآلبومینوری را در مراحل اولیه آن (یعنی زمانی که درمان‌های موثری برای آن وجود دارد) تشخیص داد. از آنجا که در برخی از مبتلایان به دیابت نوع 1 یا 2 کاهش GFR بدون بروز آلبومینوری رخ می‌دهد، لازم است جهت تخمین GFR، کراتینین سرم نیز به صورت سالانه اندازه‌گیری شود. (کراتینین در نمونه ادرار). توصیه می‌شود در مبتلایان به دیابت نوع 1 یا 2 میکروآلبومینوری (نسبت آلبومین به کراتینین در نمونه تصادفی ادرار) به صورت سالانه اندازه‌گیری شود (شکل ۴-۴۱۹). اندازه‌گیری پروتئین ادرار در بررسی روتین ادرار، مقادیر اندک آلبومین (در حد میکروآلبومینوری) را نشان نمی‌دهد. غربالگری جهت یافتن

افراد مبتلا به دیابت شیرین نوع 1 و 2 انجام شده است، نشاندهنده مؤثر بودن کنترل دقیق فشار خون در کاهش دفع آلبومین و کم کردن سرعت کاهش عملکرد کلیوی می‌باشند. در افراد دیابتی باید فشار خون را کمتر از  $140/90$  mmHg نگاه داشت.

به منظور کاهش آلبومینوری و همچنین کاستن از سرعت افت GFR که در مبتلایان به دیابت نوع ۱ و ۲ دیده می‌شود، لازم است از مهارکننده‌های ACE یا ARBs استفاده شود. (به قسمت «هیپرتانسیون» در ادامه مطلب رجوع کنید). اگرچه تا کنون مقایسه مستقیمی میان مهارکننده‌های ACE و داروهای ARB انجام نشده است، ولی اکثر متخصصین معتقدند که این دو دسته دارو در بیماران دیابتی کارایی یکسانی دارند. در بیمارانی که به دلیل مصرف مهارکننده‌های ACE دچار سرفه یا آنژیوادم می‌شوند، می‌توان از داروهای ARB به عنوان جایگزین استفاده کرد. پس از ۳-۲ ماه درمان در بیماران مبتلا به میکروآلبومینوری، باید مقدار مصرف دارو را تا زمانی که به حداکثر دوز خود برسد، افزایش داد. مطالعات اخیر فایده‌ای برای شروع مداخله پیش از آغاز میکروآلبومینوری، نشان نداده‌اند. استفاده از ترکیب یک مهارکننده ACE و یک ARB توصیه نمی‌شود و به نظر می‌رسد که این ترکیب مضر باشد. در صورتی که استفاده از هیچ کدام از این دو دسته ذکر شده امکان‌پذیر نباشد یا فشارخون کنترل نشود، می‌توان از دیورتیک‌ها، مسدودکننده‌های کانال کلسیم (دسته غیر دی‌هیدروپیریدین)، یا بتابلاکرها استفاده کرد. این تأثیرات مفید نتیجه کاهش فشار داخل گلومرول و مهار مسیرهایی است که به واسطه آنژیوتانسین موجب اسکروز گلومرول می‌شوند؛ بخشی از این کاهش اسکروز، نتیجه مهار مسیرهایی است که،  $TGF-\beta$  واسطه آنها<sup>۱</sup> است.

انجمن دیابت آمریکا (ADA) برای آن دسته از مبتلایان به دیابت که دچار آلبومینوری شده‌اند، محدودیت دریافت پروتئین را پیشنهاد نمی‌کند؛ زیرا مطالعات فایده‌ای برای اعمال چنین محدودیتی نشان نداده‌اند.

هنگامی که بیمار دچار آلبومینوری می‌شود و همچنین

با مصرف داروها تشدید گردد [به‌ویژه مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) و مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین (ARBs)]. بیماران مبتلا به دیابت شیرین مستعد ایجاد سمیت کلیوی ناشی از مواد حاجب رادیولوژی هستند. عوامل خطر ساز سمیت کلیوی ناشی از مواد حاجب رادیولوژی عبارت‌اند از: نفروپاتی که از قبل وجود داشته باشد و همچنین کاهش حجم مایعات بدن. افراد مبتلا به دیابت شیرین که برای آنها روشهای رادیوگرافی با استفاده از مواد حاجب رنگی انجام می‌شود، باید قبل و بعد از تجویز ماده حاجب به خوبی هیدراته شده و کراتینین سرم آنها تا ۲۴ الی ۴۸ ساعت پس از انجام رادیوگرافی اندازه‌گیری شود. در صورت لزوم باید مصرف متفورمین متوقف شود.

### درمان نفروپاتی دیابتی

بهترین درمان نفروپاتی دیابتی، پیش‌گیری از آن از طریق کنترل گلوکز خون است. (فصل ۴۱۸، **دورنمای هدف از کنترل قند خون و رویکردهای به آن**)، مداخلات مؤثر در کاهش سرعت پیشرفت آلبومینوری عبارت‌اند از: (۱) کنترل بهتر گلوکز خون؛ (۲) کنترل دقیق فشار خون؛ و (۳) تجویز مهارکننده‌های ACE یا داروهای ARB؛ دیس‌لیپیدمی نیز باید درمان شود.

بهبود کنترل گلوکز خون، سرعت ظهور میکروآلبومینوری و پیشرفت آن را در هر دو نوع دیابت شیرین کاهش می‌دهد. با این حال معلوم نیست که بهبود کنترل گلوکز خون پس از برقراری ماکروآلبومینوری نیز سرعت پیشرفت بیماری کلیوی را کاهش می‌دهد یا خیر. در طی مرحله نهایی افت عملکرد کلیوی ممکن است میزان نیاز به انسولین کمتر شود، چون کلیه یکی از مکانهای مسئول تخریب انسولین است. با پیشرفت نفروپاتی و کاهش GFR باید بار دیگر استفاده از داروهای پایین‌آورنده گلوکز و همچنین دوز آنها را مورد ارزیابی قرار داد (**جدول ۵-۴۱۸ را ببینید**). تجویز برخی از داروهای پایین‌آورنده گلوکز خون (سولفونیل اوره‌ها و متفورمین) در نارسایی کلیوی پیشرفته، ممنوع است.

بسیاری از افراد مبتلا به دیابت شیرین نوع 1 یا 2 دچار هیپرتانسیون می‌شوند. مطالعات متعددی که بر روی

نیز ممکن است ایجاد شوند. با پیشرفت نوروپاتی ممکن است هر ترکیبی از این نشانه‌ها بوجود بیایند. علایم این اختلال عبارت‌اند از: احساس خواب رفتگی، گزگز، بُرندگی<sup>۱</sup>، یا سوزش که در پاها شروع شده و به طرف پروگزیمال انتشار پیدا می‌کند. دردهای نوروپاتیک در بعضی از این بیماران ایجاد می‌شود که گاهی به دنبال بهبود کنترل گلوکز خون به وجود می‌آیند. این درد نوعاً اندامهای تحتانی را گرفتار می‌کند، معمولاً در هنگام استراحت وجود دارد، و هنگام شب شدیدتر می‌شود. هر دو شکل حاد (کمتر از ۱۲ ماه) و مزمن نوروپاتی دردناک دیابتی شرح داده شده‌اند. نوع حاد گاهی با درمان مرتبط است، و در زمینهٔ بهبود کنترل قند خون رخ می‌دهد. با پیشرفت نوروپاتی دیابتی، درد کاهش یافته و در نهایت ناپدید خواهد شد، اما حالت فقدان حس در اندامهای تحتانی باقی خواهد ماند. یافته‌های معاینه فیزیکی عبارت‌اند از: فقدان حس، از بین رفتن رفلکس پاشنه، و اختلال حس موقعیت.

پلی‌رادیکولوپاتی دیابتی سندرمی است که وجه مشخصه آن، درد شدید ناتوان‌کننده‌ای است که در محل عصبدهی یک یا چند ریشه عصبی به وجود می‌آید. این درد ممکن است با ضعف حرکتی همراه باشد. رادیکولوپاتی بین دنده‌ای یا تنه‌ای سبب ایجاد درد بر روی قفسه سینه یا شکم می‌شود. درگیری شبکه کمری یا عصب فمورال می‌تواند باعث بروز درد شدید در ران یا مفصل هیپ گردد و ممکن است با ضعف عضلات فلکسور یا اکستانسور هیپ همراه باشد (آمیوتروفی دیابتی). خوشبختانه، پلی‌رادیکولوپاتیهای دیابتی معمولاً خودبخود محدود شده و پس از ۶ تا ۱۲ ماه از بین می‌روند.

منونوروپاتی (اختلال عملکرد اعصاب جمجمه‌ای یا محیطی به صورت منفرد) در دیابت شیرین شیوع کمتری از پلی‌نوروپاتی داشته و به صورت درد و ضعف حرکتی در محل توزیع یک عصب منفرد تظاهر می‌یابد. منونوروپاتی ممکن است در محل‌هایی که عصب به دام می‌افتد مانند تونل کارپال رخ دهد یا ممکن است از نوع غیرفشاری باشد. برای توجیه منونوروپاتی غیرفشاری، علل عروقی پیشنهاد شده است؛ اما مکانیسم بیماری‌زایی آن شناخته شده نیست.

زمانی که مقدار تخمینی GFR به کمتر از ۶۰ mL در دقیقه به ازای ۱/۷۴۳ مترمربع سطح بدن می‌رسد، باید مشاوره نفرولوژی برای بیمار انجام شود. در مقایسه با افراد غیردیابتی، انجام همودیالیز در افراد مبتلا به دیابت شیرین با عوارض بیشتری همراه است، از جمله هیپوتانسیون (به دلیل نوروپاتی اتونوم یا فقدان تاکی کاردی رفلکسی)، مشکل‌تر بودن دستیابی عروقی، و تسریع پیشرفت رتینوپاتی. عوارض آترواسکلروز (که مهمترین علت مرگ دیابتی‌های مبتلا به نفروپاتی و هیپرلیپیدمی است) را باید شدیداً کنترل کرد. پیوند کلیه از یک اهداکننده زنده و خویشاوند، روش ترجیحی درمان این بیماران است ولی نیاز به مهار ایمنی طولانی‌مدت دارد. پیوند همزمان پانکراس و کلیه امید به طبیعی شدن گلوکز خون را ایجاد می‌کند و بیمار را از نیاز به دیالیز نجات می‌دهد.

### نوروپاتی و دیابت شیرین

نوروپاتی دیابتی در حدود ۵۰٪ افراد مبتلا به دیابت شیرین نوع 1 و 2 طولانی‌مدت دیده می‌شود. این اختلال ممکن است به صورت پلی‌نوروپاتی، منونوروپاتی، و / یا نوروپاتی اتونوم تظاهر نماید. همانند سایر عوارض دیابت شیرین، بروز نوروپاتی با طول مدت دیابت و نحوه کنترل گلوکز خون در ارتباط است؛ سایر عوامل خطر ساز عبارتند از: BMI (هر چه BMI بیشتر باشد، خطر بروز نوروپاتی هم بیشتر خواهد بود) و سیگار کشیدن. وجود بیماری قلبی عروقی، افزایش تری‌گلیسریدها، و هیپرتانسیون نیز با نوروپاتی محیطی دیابتی ارتباط دارد. هر دو نوع میلیون‌دار و بدون میلیون رشته‌های عصبی درگیر می‌شوند. از آنجا که ویژگیهای بالینی نوروپاتی دیابتی مشابه خصوصیات سایر نوروپاتیها هستند، تشخیص نوروپاتی دیابتی باید تنها هنگامی مطرح شود که سایر علل احتمالی رد شده باشند (فصل ۴۵۹).

### پلی‌نوروپاتی/منونوروپاتی

شایع‌ترین شکل نوروپاتی دیابتی، پلی‌نوروپاتی قرینه دیستال است. این اختلال غالباً به صورت اختلال حسی و درد در دیستال اندامها تظاهر می‌کند، ولی قریب به ۵۰٪ از بیماران فاقد علایم نوروپاتی هستند. هیپراستزی<sup>۱</sup>، پارستزی<sup>۲</sup>، و دیس‌استزی<sup>۳</sup>

1- hyperesthesia

2- paresthesia

3- dysesthesia

4- sharpness



نمود. بهبود کنترل گلوکز خون باید قاطعانه پی گیری شود و این امر سرعت هدایت عصبی را بهتر می کند، ولی با این کار علائم نوروپاتی دیابتی لزوماً بهبود نمی یابند. تلاش برای بهبود کنترل گلوکز خون ممکن است به علت وجود نوروپاتی اتونوم و بی خبری از هیپوگلیسمی با اشکال مواجه شود. عوامل خطر ساز نوروپاتی، نظیر هیپرتانسیون و هیپرتری گلیسریدمی، باید درمان شوند. اجتناب از مصرف نورو توکسین ها (الکل) و دخانیات، تجویز ویتامین های که احتمالاً دچار کمبود هستند (B12، فولات؛ فصل ۹۶c)، و درمان علامتی، اصول عمده درمان را تشکیل می دهند. فقدان حس در پاها بیمار را در معرض خطر ایجاد زخم و عواقب ناشی از آن قرار می دهد؛ به همین دلیل پیش گیری از بروز چنین مشکلاتی اهمیت بسیار زیادی دارد. بیمارانی که علائم یا نشانه های نوروپاتی را دارند، باید هر روز پاهای خود را کنترل کنند و اقدامات احتیاطی (پوشیدن کفش و جوراب) برای پیش گیری از ایجاد زخم یا پینه انجام دهند. اگر ناهنجاری و بدشکلی در پاها وجود داشته باشد، باید با یک متخصص بیماری های پا مشورت نمود.

درمان نوروپاتی دیابتی مزمن و دردناک، مشکل است، ولی ممکن است به تجویز دولوکستین، آمی تریپتیلین، گاباپنتین، والپروات، پراگابالین، یا مخدرها پاسخ دهند. اداره غذا و داروی (FDA) ایالات متحده، دو داروی دولوکستین و پراگابالین را برای درمان درد مربوط به نوروپاتی دیابتی تأیید کرده است. اما هیچ یک از درمان ها رضایت بخش نیستند. تاکنون هیچ مقایسه مستقیمی بین این داروها صورت نگرفته است، لذا در صورتی که بیمار به یک دارو پاسخ نمی دهد یا دارو سبب بروز عارضه در وی می شود، تغییر دارو منطقی است. ممکن است ارجاع بیمار به یک مرکز کنترل درد لازم باشد. از آنجا که درد ناشی از نوروپاتی دیابتی حاد ممکن است با گذشت زمان برطرف شود، می توان مصرف داروها را قطع کرد، چون آسیب عصبی پیش رونده به دلیل دیابت شیرین رخ می دهد.

درمان هیپوتانسیون ارتواستاتیک ناشی از نوروپاتی اتونوم مشکل است. انواعی از داروها موفقیت محدودی در این زمینه داشته اند (فلودوروکورتیزون، میدودرین،

درگیری عصب جمجمه ای سوم شایع ترین نوع این اختلالات است و بروز دوبینی نشان دهنده ایجاد آن می باشد. معاینه فیزیکی، پتوز و افتالموپلژی را همراه با انقباض طبیعی مردمک در پاسخ به نور نشان می دهد. گاهی دیگر اعصاب جمجمه ای مانند اعصاب IV، VI، یا VII (فلج بل) درگیر می شوند. منونوروپاتی های محیطی یا درگیری همزمان بیش از یک عصب (منونوروپاتی مرکب) نیز ممکن است دیده شوند.

**نوروپاتی اتونوم** افراد مبتلا به دیابت شیرین طولانی مدت نوع 1 یا 2 ممکن است دچار نشانه های اختلال عملکرد اتونوم شوند که سیستم های کولینرژیک، نورآدرنرژیک، و پپتیدرژیک (پپتیدهای نظیر پلی پپتید پانکراسی، ماده P، و غیره) را درگیر می نماید. نوروپاتی اتونوم مرتبط با دیابت شیرین می تواند دستگاه های متعددی را درگیر نماید، از جمله دستگاه های قلبی عروقی، گوارشی، ادراری تناسلی، غدد عرق، و متابولیک. نوروپاتی های اتونومی که دستگاه قلبی عروقی را گرفتار می کنند باعث ایجاد تاکی کاردی در حالت استراحت و هیپوتانسیون ارتواستاتیک می شوند. مواردی از مرگ ناگهانی نیز به نوروپاتی اتونوم نسبت داده شده است. گاستروپارزی و اختلالات تخلیه مثانه نیز غالباً به دلیل نوروپاتی اتونوم ناشی از دیابت شیرین رخ می دهند (در ادامه توضیح داده می شود). افزایش تعریق اندام های فوقانی و فقدان تعریق اندام های تحتانی در نتیجه اختلال عملکرد دستگاه عصبی سمپاتیک بوجود می آید. فقدان تعریق پاها می تواند موجب خشک شدن و ترک خوردن پوست شده و خطر زخم شدن پاها را افزایش دهد. نوروپاتی اتونوم ممکن است ترشح هورمون های تنظیم کننده متقابل را کاهش دهد (به ویژه کاتکول آمین ها)، که منجر به ناتوانی در احساس هیپوگلیسمی به صورت مناسب می شود (بی خبری از هیپوگلیسمی<sup>۱</sup>؛ فصل ۴۲۰). این اختلال بیمار را در معرض خطر هیپوگلیسمی شدید قرار داده و تلاش برای بهبود کنترل گلوکز خون را با مشکل مواجه می سازد.

## درمان نوروپاتی دیابتی

نوروپاتی دیابتی را نمی توان به شکل رضایت بخشی درمان

1- multiplex mononeuropathy

2- Hypoglycemia unawareness

کامل آن شروع می‌شود. با ضعیف‌تر شدن خاصیت انقباضی مثانه، ظرفیت آن و حجم ادرار باقیمانده پس از دفع ادرار افزایش می‌یابد؛ این اختلال سبب بروز علائمی مثل تأخیر در دفع ادرار، کاهش تناوب دفع ادرار، بی‌اختیاری ادرار، و عفونت‌های ادراری راجعه می‌گردد. ارزیابی‌های تشخیصی برای این اختلال عبارت‌اند از: سیستمتری و مطالعات اورودینامیک.

اختلال نعوظ و انزال معکوس در افراد مبتلا به دیابت شیرین بسیار شایع بوده و ممکن است یکی از اولین نشانه‌های نوروپاتی دیابتی باشند (فصل ۶۷). اختلال نعوظ، که با افزایش سن بیمار و مدت بیماری دیابت، شیوع آن نیز افزایش می‌یابد، ممکن است در غیاب سایر نشانه‌های نوروپاتی اتونوم دیابتی ایجاد شود.

### درمان اختلال عملکرد گوارشی و ادراری تناسلی

درمانهایی که در حال حاضر برای این عوارض ناشی از دیابت شیرین مورد استفاده قرار می‌گیرند کافی نیستند. بهبود کنترل گلوکز خون باید اولین هدف درمان باشد، چون بعضی از جنبه‌های این اختلال (نوروپاتی، عملکرد معده) ممکن است با نزدیک شدن گلوکز خون به حدود طبیعی، بهبود پیدا کنند. مصرف وعده‌های غذایی کم حجم و به تعداد بیشتر و غذاهایی که هضم آنها ساده‌تر است (غذاهای آبکی) و میزان چربی و فیبر آنها کم است، می‌تواند به کاهش علائم گاستروپارازی کمک کند. در این بیماران از متوکلوپرامید استفاده شده است؛ اما مصرف آن در اروپا و آمریکا محدود شده است و تجویز طولانی‌مدت آن توصیه نمی‌شود. دستگاه‌های تحریک الکتریکی معده نیز ساخته شده‌اند اما تأیید نشده‌اند. اسهال دیابتی در غیاب رشد بیش از حد باکتری‌ها، به صورت علامتی درمان می‌شود (فصل ۳۴۹).

سیستوپاتی دیابتی را می‌توان با دفع زمانبندی شده ادرار یا کاتتریزاسیون توسط خود بیمار درمان نمود. داروهایی که فسفودی‌استراز نوع ۵ را مهار می‌کنند برای درمان اختلال عملکرد نعوظ مؤثرند، ولی کارایی آنها در افراد مبتلا به دیابت شیرین اندکی کمتر از افراد غیردیابتی

کلونیدین، اکترئوتید، و یوهیمبین، ولی عوارض جانبی این داروها زیاد است. استفاده از روشهای غیردارویی (مصرف نمک کافی، اجتناب از دهیدراسیون یا مصرف دیورتیکها، و استفاده از جوراب حمایتی اندامهای تحتانی) ممکن است تا حدی مفید باشد.

### اختلال عملکرد گوارشی و ادراری - تناسلی

دیابت شیرین طولانی‌مدت نوع 1 و 2 ممکن است تحرک و عملکرد دستگاههای گوارشی (GI) و ادراری تناسلی را تحت تأثیر قرار دهد. بارزترین علائم گوارشی عبارت‌اند از: تأخیر تخلیه معده (گاستروپارازی) و تغییر تحرک روده‌های کوچک و بزرگ (یبوست یا اسهال). گاستروپارازی ممکن است با علائم بی‌اشتهایی، حالت تهوع، استفراغ، سیری زودرس، و نفخ شکم تظاهر نماید. عوارض میکروواسکولر (رتینوپاتی و نفروپاتی) معمولاً وجود دارند. سینتی گرافی طب هسته‌ای پس از خوردن غذایی که حاوی ماده نشاندار رادیواکتیو می‌باشد، ممکن است تأخیر تخلیه معده را نشان دهد، ولی ممکن است هماهنگی زیادی با علائم بیمار نداشته باشد. «تست‌های تنفسی» غیرتهاجمی ابداع شده‌اند که پس از خوردن غذایی که با مواد رادیواکتیو نشان‌دار شده است، انجام می‌شوند؛ البته اعتبار این تست‌ها هنوز تأیید نشده است. با اینکه اختلال عملکرد پاراسمپاتیک ناشی از هیپرگلیسمی مزمن در پیدایش گاستروپارازی اهمیت دارد، ولی خود هیپرگلیسمی نیز تخلیه معده را مختل می‌نماید. اسهال شبانه، که به‌صورت متناوبی با یبوست همراه است، یکی از ویژگی‌های نوروپاتی اتونوم گوارشی مرتبط با دیابت شیرین می‌باشد. در دیابت شیرین نوع 1، در صورت مشاهده این نشانه‌ها باید ارزیابی از جهت اسپروی سلیاک نیز انجام شود، چون شیوع این اختلال در این حالت افزایش می‌یابد. اختلال عملکرد مری نیز در دیابت شیرین طولانی‌مدت رخ می‌دهد ولی معمولاً بدون علامت می‌باشد.

نوروپاتی اتونوم دیابتی می‌تواند منجر به اختلال عملکرد ادراری تناسلی شود، از جمله سیستوپاتی و اختلال عملکرد جنسی در زنان (کاهش میل جنسی، دیس پارونی، کاهش حالت نرمی واژن). علائم سیستوپاتی دیابتی به‌صورت ناتوانی در احساس پر بودن مثانه و عدم توانایی در تخلیه

می‌باشد (فصل ۶۷). اختلال عملکرد جنسی زنان را می‌توان با استفاده از مواد نرم‌کننده واژن، درمان عفونت‌های واژن، و جایگزینی استروژن به صورت سیستمیک یا موضعی بهبود بخشید.

### مرگومیر و عوارض قلبی عروقی

میزان بروز بیماری‌های قلبی عروقی در افراد مبتلا به دیابت شیرین نوع ۱ یا ۲ افزایش می‌یابد. در «مطالعه قلبی فرامینگهام»، نشان داد که در مبتلایان به دیابت، بیماری‌های عروق محیطی (PAD)، بیماری شریان کرونری، MI، و CHF افزایش قابل ملاحظه‌ای می‌یابند. (میزان افزایش خطر این بیماری‌ها از یک تا پنج برابر است). علاوه بر این، پیش‌آگهی افراد مبتلا به دیابت که دچار بیماری کرونری قلب یا انفارکتوس میوکارد شده‌اند بدتر از افراد غیردیابتی است. احتمال درگیری چند رگ به وسیله بیماری کرونری قلب در افراد مبتلا به دیابت بیشتر است. علاوه بر بیماری کرونری قلب، بیماری عروق مغز نیز در مبتلایان به دیابت افزایش می‌یابد (خطر سکته مغزی به ۳ برابر افزایش می‌یابد). از همین رو، پس از کنترل تمامی عوامل خطر ساز قلبی عروقی، آمارها مرگ ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی در مردان و زنان مبتلا به دیابت نوع ۲ را به ترتیب ۲ و ۴ برابر بیشتر از غیردیابتی‌ها نشان می‌دهند.

انجمن قلب آمریکا دیابت را به عنوان عامل خطر معادل CHD معرفی کرده است؛ بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ که سابقه قلبی انفارکتوس میوکارد ندارند، از نظر ابتلا به حوادث مرتبط با شرایین کرونری، یا افراد غیدیبابتی که سابقه انفارکتوس میوکارد دارند با خطر مشابهی مواجه‌اند. با این حال، در مبتلایان به دیابت نوع ۲ باید ارزیابی خطر قلبی عروقی، رویکردهای متنوع‌تری را دربر گیرد. خطر عوارض قلبی عروقی در جوانان مبتلا به دیابت که مدت زمان ابتلا به دیابت نوع ۲ در آنها کوتاه بوده است، در مقایسه با مبتلایان مسن که مدت‌های مدیدی دچار دیابت نوع ۲ بوده‌اند، کمتر است. به علت شیوع بسیار زیاد بیماری‌های قلبی عروقی زمینه‌ای در مبتلایان به دیابت (به ویژه در دیابت نوع ۲) در صورتی که بیمار مبتلا به دیابت، علائم دال بر ایسکمی قلبی، یا بیماری شرایین کاروتید یا محیطی داشته باشد، لازم

است شواهد نشان‌دهنده آترواسکلروز عروق در وی جستجو شود (مانند آزمون استرس قلبی). غربالگری بیماران دیابتی بدون علامت، از نظر بیماری شرایین کرونری (CAD) توصیه نمی‌شود، زیرا مطالعات اخیر در این مورد، فایده بالینی غربالگری را نشان نداده‌اند. فقدان درد قفسه صدری (ایسکمی خاموش) در افراد مبتلا به دیابت شایع است و ارزیابی کامل قلب برای افرادی که تحت اعمال جراحی عمده قرار خواهند گرفت ضروری است.

به نظر می‌رسد که افزایش میزان مرگومیر و عوارض قلبی عروقی به دلیل اثر سینرژیک هیپرگلیسمی با سایر فاکتورهای خطر قلبی عروقی باشد. عوامل خطر ساز بیماری‌های ماکروواسکولر در افراد دیابتی عبارت‌اند از: دیس‌لیپیدمی، هیپرتانسیون، چاقی، کاهش فعالیت فیزیکی، و مصرف سیگار. عوامل خطر ساز اضافی نیز که به صورت شایع‌تری در افراد دیابتی دیده می‌شوند عبارت‌اند از: میکروآلبومینوری، ماکروآلبومینوری، افزایش کراتینین سرم، اختلال عملکرد پلاکتی و اختلال در عملکرد اندوتلیوم. احتمال داده می‌شود که انسولین اثرات آتروژنیک داشته باشد، چرا که در افراد غیر دیابتی، سطوح بالاتر انسولین سرم (که حاکی از مقاومت به انسولین هستند) با افزایش خطر مرگ و میر و عوارض قلبی عروقی در ارتباطند. با این حال، درمان با انسولین و سولفونیل اوره‌ها ظاهراً با افزایش خطر بیماری‌های قلبی عروقی در افراد مبتلا به دیابت شیرین نوع ۲ همراه نبوده است.

### درمان عوارض قلبی - عروقی دیابت

در کل، درمان بیماری‌های کرونری در افراد دیابتی تفاوت زیادی با افراد غیردیابتی ندارد (فصل ۲۹۳). روشهای برقراری مجدد عروق برای درمان بیماری‌های کرونری قلب، از جمله مداخلات کرونری از راه پوست (PCI) و پیوند بای‌پس شریان کرونری (CABG) در افراد دیابتی از سودمندی کمتری برخوردار هستند. میزان موفقیت اولیه PCI در افراد دیابتی مشابه بیماران غیردیابتی است، ولی در بیماران دیابتی میزان بروز تنگی مجدد بیشتر بوده و میزان گشودگی طولانی‌مدت عروق کرونری و همچنین طول

سرعت تشخیص داده، درمان نمود (فصل ۴۱۸). شایع‌ترین الگوی دیس‌لیپیدمی، افزایش تری‌گلیسریدها و کاهش کلسترول HDL می‌باشد. دیابت شیرین به خودی خود سبب افزایش میزان LDL نمی‌شود، ولی ذرات کوچک و متراکم LDL که در دیابت شیرین نوع ۲ یافت می‌شوند خاصیت آتروژنیک بیشتری دارند، چون این ذرات راحت‌تر گلیکه شده و مستعد اکسیداسیون هستند.

تقریباً تمام مطالعات مربوط به درمان دیس‌لیپیدمی دیابتی در افراد مبتلا به دیابت شیرین نوع ۲ انجام شده‌اند، چون شیوع دیس‌لیپیدمی در این شکل از دیابت بیشتر است. مطالعات مداخله‌ای نشان داده‌اند که کاهش LDL به وسیله استاتین‌ها اثرات مفید مشابهی در افراد دیابتی و غیر دیابتی خواهد داشت. مطالعات آینده‌نگر بزرگی که بر روی مداخلات اولیه و ثانویه انجام شده در بیماری‌های کرونر قلب صورت گرفته‌اند، شامل تعدادی از افراد مبتلا به دیابت شیرین نوع ۲ بوده‌اند. بررسی نتایج این مطالعات همواره نشان می‌دهد که کاهش LDL باعث کم شدن حوادث قلبی عروقی و عوارض ناشی از آنها در بیماران مبتلا به دیابت شیرین می‌گردد. هیچ مطالعه آینده‌نگری برای پاسخ به چنین سؤالاتی در بیماران مبتلا به دیابت شیرین نوع ۱ انجام نشده است. به دلیل پایین بودن شیوع بیماری قلبی عروقی در کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت، ارزیابی خطر قلبی عروقی می‌بایست در دستورالعمل‌هایی که در ادامه تشریح شده‌اند، گنجانده شود.

بر طبق توصیه‌های ADA و انجمن قلب آمریکا، ترتیب تقدم و اهمیت درمان هیپرلیپیدمی به این صورت است: (۱) کاهش کلسترول LDL، (۲) افزایش کلسترول HDL و (۳) کاهش تری‌گلیسریدها. نحوه درمان بستگی به الگوی اختلالات لیپوپروتئین‌ها دارد. درمان اولیه تمام انواع دیس‌لیپیدمی، باید شامل تغییر رژیم غذایی، و همچنین اصلاح شیوه زندگی به صورتی که در افراد غیردیابتی نیز توصیه می‌شود باشد (عدم مصرف سیگار، کنترل فشار خون، کاهش وزن، افزایش فعالیت بدنی). توصیه‌های تغذیه‌ای برای افراد مبتلا به دیابت شیرین شامل افزایش مصرف چربیهای تک اشباع نشده و کرپوهیدراتها و کاهش مصرف چربیهای اشباع شده و کلسترول می‌باشند (فصل ۴۲۱). طبق توصیه‌های ADA مقادیر هدف لیپیدها در بیماران دیابتی که بیشتر از ۴۰ سال دارند و بیماری قلبی-عروقی ندارند باید به این

عمر این بیماران در مطالعات قدیمی، کمتر می‌باشد. همان‌طور که در فصل ۴۱۸ نیز بیان شد، اصلاحاتی که منجر به کاهش شدید خطر بیماری‌های قلبی عروقی می‌شوند را باید برای تمامی مبتلایان به دیابت و کسانی که قند خون خود را کنترل می‌کند، به صورت جداگانه محاسبه کرد. لازم است برای آن دسته از مبتلایان به دیابت نوع ۲ که مورد شناخته شده CHD هستند، یک مهارکننده ACE (یا ARB)، یک استاتین و استیل‌سالیسیلیک اسید (ASA، آسپیرین) را مدنظر قرار داد. علی‌رغم هراسی که در گذشته درباره استفاده از مسدودکننده‌های بتا در افراد دیابتی وجود داشت، نباید از مصرف این داروها توسط بیماران مذکور جلوگیری کرد؛ چون این داروها فواید آشکاری برای بیماران دیابتی پس از MI دارند. در مبتلایان به CHF، نباید از تiazولیدین‌دیونها استفاده کرد (فصل ۴۱۸). با این حال، در صورتی که فعالیت کلیه‌ها طبیعی باشد، می‌توان از متفورمین در مبتلایان به CHF پایدار استفاده کرد.

درمان ضد پلاکتی سبب کاهش حوادث قلبی عروقی در افراد مبتلا به دیابت شیرین که CHD دارند می‌شود و شروع آن توصیه می‌شود. در حال حاضر، ADA استفاده از آسپیرین را به عنوان پیشگیری اولیه از حوادث کرونری در آن دسته از مبتلایان به دیابت که خطر ابتلا به بیماری قلبی عروقی در ۱۰ ساله آینده در آنها افزایش یافته و به بیش از ۱۰ درصد رسیده است توصیه می‌کند (داشتن حداقل یکی از عوامل خطر ساز زیر در مردان بالای ۵۰ و زنان بالای ۶۰ سال: هیپرتنشن، کشیدن سیگار، سابقه خانوادگی، آلبومینوری یا دیس‌لیپیدمی). استفاده از ASA برای پیشگیری اولیه در کسانی که خطر ابتلا به بیماری قلبی عروقی در ۱۰ ساله آینده در آنها کمتر از ۱۰ درصد است، توصیه نمی‌شود. دوز آسپیرین در دیابتی‌ها مشابه غیردیابتی است..

### عوامل خطر قلبی - عروقی - دیس‌لیپیدمی افراد مبتلا

به دیابت شیرین ممکن است دچار چند شکل از دیس‌لیپیدمی باشند (فصل ۴۲۱). به علت خطرات قلبی عروقی ناشی از هیپرگلیسمی و هیپرلیپیدمی، اختلالات لیپیدها را باید به عنوان بخشی از درمان جامع دیابت، به



دیابت نوع ۲ همراه بوده است. این خطر در کسانی که دیگر عوامل خطر ساز ابتلا به دیابت نوع ۲ را نیز دارند، بالاتر است (فصل ۴۱۷). با این حال، فواید قلبی عروقی مصرف استاتین بر افزایش خفیف خطر ابتلا به دیابت، غلبه دارد.

**هیپرتانسیون** هیپرتانسیون می تواند بروز سایر عوارض دیابت شیرین، به ویژه عوارض قلبی عروقی، نوروباتی و رتینوپاتی را تسریع نماید. برای رسیدن به مقدار هدف فشار خون (کمتر از  $140/80$  mmHg)، در ابتدا باید بر اصلاح شیوه زندگی تأکید کرد، از جمله کاهش وزن، ورزش، کنترل استرس ها، و محدود کردن مصرف سدیم. سطح BP هدف باید برای هر بیمار به صورت جداگانه تعیین شود. پزشک ممکن است سطح فشار خون هدف را برای بعضی بیماران جوان تر کمتر از  $130/80$  mmHg تعیین کند. با درک این حقیقت که برای رسیدن به مقدار هدف فشارخون، معمولاً بیش از یک دارو مورد نیاز است، ADA توصیه می کند که تمام بیماران مبتلا به دیابت و هیپرتانسیون، با یک مهارکننده ACE یا یک داروی ARB درمان شوند. متعاقباً، داروهایی که خطر قلبی عروقی را کاهش می دهند (مسدودکننده های گیرنده بتا، دیورتیک های تیازید، و مسدودکننده های کانال کلسیم) می بایست در رژیم درمان گنجانده شوند. مهارکننده های ACE و داروهای ARB در اکثر بیماران مبتلا به دیابت و بیماری کلیوی، احتمالاً کارآیی یکسانی دارند؛ لازم است سطح پتاسیم سرم و همچنین فعالیت کلیه ها تحت نظر قرار گیرند.

به علت شیوع زیاد بیماری های آترواسکلو تیک در افراد مبتلا به دیابت شیرین نوع ۲، هنگامی که فشار خون به سادگی کنترل نمی شود باید احتمال هیپرتانسیون ناشی از بیماری عروق کلیوی را در نظر گرفت.

### عوارض اندام تحتانی

دیابت شیرین علت اصلی آمپوتانسیون های غیر تروماتیک اندام تحتانی در ایالات متحده می باشد. زخمها و عفونت های پا یکی از علل عمده ایجاد ناتوانی در بیماران مبتلا به دیابت شیرین هستند. دلایل افزایش بروز این اختلالات در دیابت شیرین شامل واکنش متقابل چند عامل بیماریزا می باشند؛ از

صورت باشد: LDL کمتر از  $160$  mg/dL ( $4.1$  mmol/L)؛ HDL بیشتر از  $40$  mg/dL ( $1.0$  mmol/L) در مردان و بیشتر از  $50$  mg/dL ( $1.3$  mmol/L) در زنان؛ و تری گلیسریدها کمتر از  $150$  mg/dL ( $1.7$  mmol/L). در بیمارانی که بیش از ۴۰ سال دارند، انجمن ADA توصیه می کند که صرف نظر از مقدار LDL یک داروی استاتینی به رژیم درمانی بیماران مبتلا به CHD و افراد غیر مبتلا به CHD که دارای عوامل خطر ساز ابتلا به CHD هستند، اضافه شود. رهنمودهایی که به تازگی توسط کالج کاردیولوژی آمریکا (ACC) و انجمن قلب آمریکا (AHA) منتشر شده اند، اندکی متفاوت است؛ بر طبق این رهنمودها، در صورتی که فرد مبتلا به دیابت ۴۰ تا ۷۵ سال سن داشته، دچار CHD نباشد و LDL وی نیز بین ۷۰ تا  $189$  mg/dl باشد، برای وی درمان استاتین با شدت متوسط آغاز می شود (فصل ۲۹۱e). بهبود وضعیت کنترل قند خون، تری گلیسریدها را پایین آورده و اثرات مفید اندکی نیز از طریق افزایش HDL خواهد داشت.

در صورت وجود بیماری شناخته شده عروق کرونری، ADA توصیه می کند که سطح LDL به صورت «اختیاری» به کمتر از  $180$  mg/dL ( $4.6$  mmol/L) کاهش پیدا کند [با توجه به این حقیقت که این مقدار هدف، برای افراد غیر دیابتی مبتلا به CHD مفید است (فصل ۴۲۱)]. رهنمودهای ACC/AHA سطح خاصی از LDL را برای شروع درمان استاتین ها مشخص نمی کنند. مهارکننده های HMG-CoA ردوکتاز، داروهای انتخابی برای پایین آوردن LDL هستند. ممکن است از درمان ترکیبی با یک مهارکننده HMG CoA ردوکتاز و یک فیبرات یا یک داروی دیگر کاهنده لیپید (از تیمایب<sup>۱</sup>، نیاسین) نیز استفاده شود، اما این درمان های ترکیبی احتمال بروز عوارض جانبی نظیر میوزیت را افزایش می دهند و مطالعات نیز فایده آنها را نشان نداده اند. نیکوتینیک اسید به نحو مؤثری HDL را افزایش می دهد و می توان آن را برای بیماران دیابتی به کار برد، ولی ممکن است کنترل گلوکز خون را مختل کند و مقاومت به انسولین را افزایش دهد؛ علاوه بر این مطالعات برتری آن نسبت به مصرف استاتین به تنهایی را نشان نداده اند. در صورت وجود هیپرتری گلیسریدمی نباید از رزینهای متصل شونده به اسیدهای صفراوی استفاده کرد. در کارآزمایی های بالینی بزرگ، استفاده از استاتین با افزایش خفیف خطر ابتلا به

به دیابت شیرین به صورت سالانه انجام می‌شود صورت می‌گیرد (به قسمت «جنبه‌های در حال پیشرفت درمان جامع دیابت» در فصل ۴۱۸ نگاه کنید). در صورتی که تست منوفیلان یا یکی دیگر از تست‌ها مختل باشد، بیمار فاقد حس محافظتی است (LOPS؛ فصل ۴۱۷). در صورتی که بیمار مبتلا به دیابت بیش از ۵۰ سال سن داشته و دیگر عوامل خطر ساز را نیز داشته باشد پزشک باید غربالگری از نظر PAD را مدنظر قرار دهد؛ این غربالگری به وسیله بررسی شاخص مچ پا - بازو<sup>۱</sup>، و در بیماران پرخطر انجام می‌شود. در آموزش بیماران باید بر نکات زیر تأکید کرد: (۱) انتخاب دقیق کفش و پوششهای پا، (۲) معاینه روزانه پاها برای تشخیص زودرس نشانه‌های نامناسب بودن اندازه کفش‌ها یا تروماهای جزئی، (۳) بهداشت روزانه پا برای تمیز و مرطوب نگه داشتن پوست، (۴) اجتناب از درمان خودسرانه ناهنجاری‌های پا و رفتارهای پرخطر (مثل پا برهنه راه رفتن)، و (۵) مشاوره سریع با مسئولین بهداشتی در صورت بروز یک ناهنجاری. بیمارانی که در معرض خطر زیادی برای ایجاد زخم یا آمپوتاسیون قرار دارند، ممکن است از ارزیابی به‌وسیله یک متخصص امور مراقبت پا سود ببرند. پینه‌ها و بدشکلی‌های ناخن باید به وسیله متخصص طب پا درمان شوند. مداخلاتی که در جهت اصلاح عوامل خطر ساز قرار دارند عبارت‌اند از: پوشیدن کفشها و استفاده از وسایل ارتوپدی، درمان کالوس، مراقبت از ناخنها، و اجرای روشهای پیش‌گیری به‌منظور کاهش فشار وارده بر پوست از محل ناهنجاری‌های استخوانی. توجه به سایر عوامل خطر بیماری‌های عروقی (سیگار کشیدن، دیس‌لیپیدمی، هیپرتانسیون) و بهبود کنترل گلوکز خون نیز اهمیت دارند.

علی‌رغم اجرای روشهای پیش‌گیری، زخم و عفونت پا شایع بوده و مشکل جدی را به وجود می‌آورد. به علت پاتوژن چند عاملی زخمهای اندام تحتانی، درمان این ضایعات باید با روشهای مختلف انجام شود که غالباً نیازمند تجربه و مهارت در ارتوپدی، جراحی عروق،

جمله غیرطبیعی بودن بیومکانیک پا، نوروپاتی، بیماری شریانی محیطی (PAD)، و التیام نامناسب زخمها. نوروپاتی حسی محیطی مانع از انجام مکانیسمهای محافظتی طبیعی شده و بیمار را در معرض تروماهای عمده یا آسیبهای کوچک و مکرر پا قرار می‌دهد، در حالی که بیمار غالباً این تروماها را حس نمی‌کند. اختلال حس موقعیت سبب انتقال غیرطبیعی وزن بدن به پاها در حین راه رفتن شده و باعث تشکیل پینه (کال) یا زخم می‌گردد. نوروپاتی حرکتی و حسی منجر به غیرطبیعی شدن مکانیک عضلات پا و تغییرات ساختمانی پا می‌شود (شست چکشی<sup>۱</sup>، تغییر شکل پنجه‌ای انگشتان پا<sup>۲</sup>، برجسته شدن سر استخوانهای متاتارس، مفصل شارکو<sup>۳</sup>). نوروپاتی اتونوم منجر به آنهیدروز و تغییر جریان خون سطحی پا شده و خشکی پوست و تشکیل شقاق را تسریع می‌نماید. بیماری شریانی محیطی (PAD)، و اختلال بهبود زخمها مانع از برطرف شدن ترکهای کوچک پوستی شده، سبب بزرگ شدن و عفونی شدن این ترکها می‌گردد.

بسیاری از افراد مبتلا به دیابت شیرین نوع 2 دچار زخم پا می‌شوند (شست پا یا مفاصل MTP شایعترین مکانهای بروز زخم هستند)، و درصد قابل ملاحظه‌ای از این افراد در نهایت تحت عمل آمپوتاسیون قرار خواهند گرفت (احتمال این عمل ۱۴ تا ۲۴٪ برای همان زخم یا زخمهای بعدی است). عوامل خطر زمینه‌ساز زخمهای پا یا آمپوتاسیون عبارت‌اند از: جنسیت مذکر، سابقه ابتلا به دیابت بیشتر از ۱۰ سال، نوروپاتی محیطی، ساختمان غیرطبیعی پا (ناهنجاری‌های استخوانی، کالوس، ضخیم شدن ناخنها)، بیماری شریانی محیطی، سیگار کشیدن، سابقه قبلی زخم یا آمپوتاسیون، اختلالات بینایی و کنترل نامناسب گلوکز خون. پینه (کال) های بزرگ غالباً پیش‌درآمد زخم هستند یا تمایل به ایجاد زخم دارند.

## درمان عوارض اندام تحتانی

بهترین درمان برای زخمها و آمپوتاسیونهای پا عبارت است از پیش‌گیری از بروز آنها از طریق تشخیص افراد در معرض خطر، آموزش به بیماران، و اجرای روشهایی برای پیش‌گیری از بروز زخمها. تشخیص افراد در معرض خطر بالا در ضمن معاینات معمولی پا که در تمام بیماران مبتلا

1- Hammer toe                      2- claw toe deformity  
3- Charcot joint                      4- loss of protective sensation  
5- ankle - brachial index

کاهش فشار وارد بر پا، (۲) دبریدمان، (۳) پانسمان زخمها، (۴) کاربرد صحیح آنتی بیوتیکها، (۵) برقراری مجدد عروق، و (۶) آمپوتاسیونهای محدود. کاهش فشار عبارت است از اجتناب کامل از وارد شدن وزن بر زخم، که به این ترتیب ترومای مکانیکی را از بین برده و ترمیم زخم به تأخیر نمی افتد. استراحت در بستر و استفاده از بعضی وسایل ارتوپدی یا گچ گرفتن اندام، وارد شدن وزن بر زخمها یا محل های فشار را محدود می نماید. دبریدمان جراحی مهم است و سودمند می باشد؛ ولی کار آیی سایر روشهای پاکسازی زخمها (آنزیمها، خیساندن زخمها، استفاده از جریان گردابی آب) مشخص نشده است. پانسمانهایی نظیر پانسمان هیدروکلوئید، از طریق ایجاد یک محیط مرطوب و محافظت از زخم، التیام آن را تسریع می نماید. از به کار بردن عوامل ضد عفونی کننده باید خودداری کرد. آنتی بیوتیکهای موضعی ارزش محدودی دارند. ارجاع بیمار برای فیزیوتراپی، ارزیابی ارتوپدی، و باز توانی، پس از کنترل عفونت مفید خواهد بود. عفونت های خفیفی که اندام را تهدید نمی کنند را می توان با تجویز آنتی بیوتیکهای خوراکی که عمدتاً استافیلوکوکها و استرپتوکوکهای حساس به متی سیلین را هدف می گیرند (مانند دیکلوکساسیلین، سفالوسپورین، آموکسی سیلین / کلاوولانات) درمان کرد. با این حال افزایش روزافزون شیوع mRNA غالباً استفاده از کلیندامایسین، داکسی سیکلین یا تری متوپریم - سولفامتوکسازول را ضروری می کند. تری متوپریم - سولفامتوکسازول نسبت به بتا لاکتامها پوشش غیر قابل اعتمادتری نسبت به استرپتوکوکها دارند؛ همچنین مبتلایان به دیابت ممکن است در صورت مصرف این آنتی بیوتیک دچار عوارض نامطلوبی مثل آسیب حاد کلیوی و هیپرکالمی شوند. دبریدمان جراحی بافت نکروز شده، مراقبت موضعی از زخم (اجتناب از انداختن وزن بدن بر روی زخم) و نظارت دقیق از نظر پیشرفت عفونت ضروری هستند. عفونت های شدیدتر ممکن است نیازمند آنتی بیوتیکهای وریدی و نیز استراحت در بستر و مراقبت موضعی باشند. دبریدمان جراحی ممکن است به صورت اورژانسی ضرورت پیدا کند. کنترل دقیق گلوکز خون می بایست یکی از اهداف درمان باشد.

اندوکرینولوژی، طب پا، و بیماری های عفونی می باشد. سطح پلانتار پا شایع ترین محل ایجاد زخم است. زخمها ممکن است عمدتاً نوروپاتیک (بدون عفونت همراه) باشند و یا در اطراف آنها سلولیت یا استئومیلیت وجود داشته باشد. سلولیت بدون ایجاد زخم نیز شایع بوده و باید با آنتی بیوتیکهای وسیع الطیف (که بی هوازیها را نیز پوشش دهند) تحت درمان قرار گیرد (به ادامه مطلب توجه نمایید).

تشخیص عفونت زخم یک تشخیص بالینی است، چون در کشت سطحی هر زخم احتمالاً چندین باکتری یافت خواهد شد. عفونت اطراف زخم پا غالباً در نتیجه ارگانیسمهای متعددی رخ می دهد؛ کوکسی های هوازی گرم مثبت (استافیلوکوکها از جمله MRSA و استرپتوکوکهای گروه B,A) شایع ترین ارگانیسمها هستند و به همراه آنها باسیل های گرم منفی هوازی و / یا بی هوازی های اجباری نیز دیده می شوند.

گانگرن گازی ممکن است در غیاب عفونت کلوستریدیایی، ایجاد شود. کشت هایی که از سطح زخم گرفته می شوند بی فایده اند؛ کشتهایی که از قاعده زخمهای تمیز شده یا تخلیه چرکی یا آسپیراسیون زخمها انجام می شوند مفیدتر هستند. عمق زخمها را باید با مشاهده و وارد کردن پروبهای استریل با انتهای کند تعیین نمود. رادیوگرافی ساده پا برای ارزیابی احتمال استئومیلیت در زخمهای مزمنی که به درمان پاسخ نداده اند مفید است. تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI) اختصاصی ترین روش است؛ اسکن طب هسته ای و مطالعه به کمک گلبول سفید نشان دار نیز روش های جایگزین هستند. معمولاً دبریدمان جراحی ضرورت می یابد.

بهترین روش درمان استئومیلیت، ترکیب طولانی مدت آنتی بیوتیکها (ابتدا وریدی و سپس خوراکی) و / یا دبریدمان استخوان عفونی است. نقش احتمالی نارسایی عروقی را باید در تمام بیماران در نظر گرفت. انجام روشهای بای پس شریانه های محیطی غالباً در تسریع بهبود زخم و کاهش نیاز به آمپوتاسیون اندام ایسکمیک مفید هستند (فصل ۳۰۲).

در بیانیه جامع ADA، کار آیی شش روش مداخله ای در درمان زخمهای دیابتی با نشان داده شده است: (۱)

هستند که در افراد غیردیابتی یافت می‌شوند؛ با این حال، ارگانیسمهای گرم منفی، استافیلوکوک طلایی، و میکوباکتریوم توبرکولوزیس پاتوژنهای شایعتری در افراد دیابتی هستند. عفونت‌های دستگاه ادراری (چه دستگاه تحتانی و چه پیلونفریت) نیز در نتیجه عوامل باکتریال شایعی نظیر اشریشیاکلی به وجود می‌آیند، ولی چند گونه مخمری نیز به صورت شایعی دیده می‌شوند (کاندیدا و توروپوسیس گلابراتا<sup>۱</sup>). عوارض عفونت‌های دستگاه ادراری عبارت‌اند از: پیلونفریت آمفیزماتو و سیستیت آمفیزماتو. شیوع باکتریوری در افراد مبتلا به سیستوپاتی دیابتی زیاد است. این افراد همچنین مستعد ابتلا به فرونگولوز، عفونت‌های کاندیدیایی سطحی، و ولوواژینیت هستند. کنترل ضعیف گلوکز خون از جمله یافته‌های شایع در افراد مبتلا به این عفونت‌ها می‌باشد. در افراد دیابتی میزان کلونیزاسیون استافیلوکوک طلایی در چینه‌های پوستی و مدخل بینی افزایش می‌یابد. همچنین احتمال عفونت زخم‌های جراحی در بیماران دیابتی بیشتر است.

### تظاهرات پوستی

پس از تشخیص دیابت باید به دنبال علائم حاد و مزمن مرتبط با دیابت بود و همچنین نوع دیابت را نیز مشخص نمود. درموپاتی دیابتی، که گاهی پاپول‌های پیگمانته پره‌تیبیال، یا «لکه‌های پوستی دیابتی» خوانده می‌شود، به صورت یک ناحیه اریتماتو شروع شده و به یک هیپرپیگمانتاسیون حلقوی تبدیل می‌گردد. این ضایعات در نتیجه وارد آمدن تروماهای مکانیکی کوچک به ناحیه پره‌تیبیال ایجاد شده و در مردان مسن مبتلا به دیابت شیرین شایع‌تر هستند. بیماری‌های بولوز یا تاولی، مانند بولوز دیابتی<sup>۲</sup> (زخم‌های کم عمق یا ضایعات پوستی ناحیه جلوی تیبیا) نیز دیده می‌شوند. نکروبیوز لپوئیدیک دیابتی<sup>۴</sup> اختلال نادری است که عمدتاً در زنان جوان مبتلا به دیابت شیرین رخ می‌دهد. این اختلال معمولاً در ناحیه جلوی تیبیا به صورت پلاک یا پلاک‌های اریتماتو شروع می‌شود و به تدریج بزرگ و تیره رنگ شده، کناره‌های آن نامنظم گردیده

آنتی‌بیوتیک‌های وریدی باید وسیع الطیف بوده و استافیلوکوک طلایی، از جمله MRSA، استرپتوکوکها، گرم منفی‌های هوازی، و باکتریهای بی‌هوازی را پوشش دهند. رژیم‌های ابتدایی ضد میکروبی عبارت‌اند از: ونکومايسين به همراه بتالاکتام / مهارکننده بتالاکتاماز یا کارباپنم یا ونکومايسين همراه با ترکیب کینولون و مترونیدازول. ممکن است به جای ونکومايسين از داپتومايسين، سفتراولین یا لینزولید استفاده شود. اگر عفونت اطراف زخم با تجویز آنتی‌بیوتیک‌های وریدی بهبود پیدا نکند، ارزیابی مجدد پوشش آنتی‌بیوتیکی و توجه به لزوم دبریدمان جراحی یا برقراری مجدد عروق ضروری است. در صورت بهبود بالینی، آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی و مراقبت موضعی زخم را می‌توان به صورت سرپایی ادامه داده و در ضمن به دقت آن را پی‌گیری کرد.

### عفونت‌ها

افراد مبتلا به دیابت شیرین با تناوب و شدت بیشتری دچار عفونت می‌شوند. دلایل این افزایش عبارت‌اند از: ناهنجاری‌های کاملاً شناخته نشده ایمنی سلولی و عملکرد فاگوسیتی که همراه با هیپرگلیسمی دیده می‌شوند، و نیز کاهش میزان عروق. هیپرگلیسمی به کلونیزاسیون و رشد برخی از ارگانیسمها کمک می‌کند (از جمله کاندیدا و سایر گونه‌های قارچی). بسیاری از عفونت‌های معمولی در افراد دیابتی شایع‌تر و شدیدتر رخ می‌دهند، همچنین بعضی از عفونت‌های نادر تقریباً فقط در افراد دیابتی مشاهده می‌گردند. نمونه‌هایی از این دسته اخیر عبارت‌اند از: موکورمیکوز بینی - مغزی<sup>۱</sup>، عفونت‌های آمفیزمی کیسه صفرا و دستگاه ادراری، و اوتیت خارجی بدخیم یا مهاجم، که معمولاً ثانویه به عفونت پسودومونا آئروژینوزادر بافت‌های نرم اطراف کانال شنوایی خارجی رخ می‌دهد. اوتیت خارجی بدخیم معمولاً با درد و ترشح شروع شده و ممکن است به سرعت به استئومیلیت و مننژیت تبدیل شود. این عفونت‌ها را باید مد نظر داشت، و به‌ویژه در بیمارانی که با هیپرگلیسمی شدید تظاهر می‌کنند آنها را جستجو کرد (فصل ۴۱۸).

پنومونی، عفونت‌های ادراری، و عفونت‌های پوست و بافت نرم، همگی در افراد دیابتی شایع‌تر هستند. عموماً ارگانیسمهای مسبب عفونت‌های ریوی مشابه ارگانیسمهای

1- rhinocerebral mucormycosis

2- Torulopsis glabrata

3- bullosa diabeticorum

4- Necrobiosis lipoidica diabeticorum



## جدول ۱-۴۲۰ علل هیپوگلیسمی در بالغین

## هیپوگلیسمی ناشتا (پس از جذب)

## افراد بیمار یا تحت درمان

۱. داروها

انسولین یا داروهای محرک ترشح انسولین

الکل

سایر داروها

۲. بیماریهای شدید و بحرانی

نارسایی کبدی، کلیوی، یا قلبی

سپسیس

ضعف جسمانی شدید

۳. کمبود هورمونها

کورتیزول

گلوکاگون و ایپنفرین (در دیابت همراه با کمبود انسولین)

۴. تومورهای غیرسلول جزیره‌ای پانکراس

## افراد ظاهراً سالم

۵. هیپرانسولینسم درونزاد

انسولینوما

اختلالات عملکرد سلول بتا (نزدیوبلاستوز)

هیپوگلیسمی غیرانسولینومی ناشی از لوزالمعده

هیپوگلیسمی پس از عمل جراحی بای پس معده

هیپوگلیسمی ناشی از واکنش خودایمنی نسبت به انسولین

آنتی‌بادی ضد انسولین

آنتی‌بادی ضد گیرنده انسولین

داروهای محرک ترشح انسولین

سایر موارد

۶. هیپوگلیسمی اتفاقی، پنهانی، یا عمدی

و مرکز آن آتروفی و زخم می‌شود. این ضایعات غالباً دردناک هستند. ویتیلیگو در افراد مبتلا به دیابت نوع 1 با شیوع بیشتری رخ می‌دهد. آکانتوز نیگریکانس<sup>۱</sup> (پلاک‌های مخملی هیپرپیگمانته‌ای که بر روی گردن، زیربغل، یا سطوح اکستانسور ایجاد می‌گردند) گاهی یکی از ویژگیهای مقاومت شدید به انسولین و دیابت همراه آن است. گرانولوم حلقوی<sup>۲</sup> منتشر یا موضعی (پلاک‌های اریتماتو بر روی اندامها یا تنه) و اسکلرادم<sup>۳</sup> (نواحی افزایش ضخامت پوست بر روی پشت یا گردن در محل عفونت‌های سطحی قبلی) در افراد دیابتی بیشتر دیده می‌شوند. لیپوآتروفی و لیپوهیپرتروفی نیز ممکن است در محل تزریق انسولین ایجاد شود، ولی امروزه با مصرف انسولین انسانی بروز آنها غیرمعمول است.

## هیپوگلیسمی ۴۲۰

Philip E. Cryer, Stephen N. Davis

هیپوگلیسمی بیش از همه به علت مصرف داروهایی که برای درمان دیابت شیرین بکار می‌روند و یا داروهای دیگری نظیر الکل رخ می‌دهد. با این حال برخی از اختلالات دیگر، از جمله انسولینوما، نارسایی بحرانی اندامها، سپسیس و ضعف جسمانی، کمبودهای هورمونی، تومورهای غیر سلول بتا، و جراحی قبلی معده نیز می‌توانند هیپوگلیسمی ایجاد کنند (جدول ۱-۴۲۰). تریاد ویپل<sup>۴</sup>، قانع‌کننده‌ترین دلیل وجود هیپوگلیسمی است: ۱) وجود نشانه‌های مطابق با هیپوگلیسمی، ۲) پایین بودن غلظت گلوکز پلاسما که با یک روش دقیق اندازه‌گیری شده باشد (نه با ابزار پایش گلوکز)، و ۳) برطرف شدن نشانه‌ها با افزایش سطح گلوکز پلاسما. پایین‌ترین حد گلوکز پلاسما در حالت ناشتا در شرایط طبیعی تقریباً ۷۰ mg/dL (۳/۹ mmol/L) است، ولی مدت طولانی پس از صرف غذا، در بارداری، و طی ناشتایی طولانی (< ۲۴ ساعت) سطح گلوکز خون ورودی در شرایط طبیعی به مقادیر پایین‌تر نیز می‌رسد. هیپوگلیسمی می‌تواند عوارض وخیمی به همراه داشته و در صورتی که شدید و طولانی باشد، به مرگ

بیمار منجر گردد. هیپوگلیسمی را باید در هر بیماری که با کنفوزیون، تغییر سطح هشیاری، یا تشنج مراجعه می‌کند در نظر داشت.

## تعادل سیستمیک گلوکز و تنظیم متقابل آن

تحت شرایط فیزیولوژیک، گلوکز سوخت متابولیک اجباری

1- Acanthosis nigricans  
3- Scleredema

2- granuloma annulare  
4- Whipple's triad

اثرات سوبستراهایی تحقق می‌یابد که تولید درونزاد گلوکز و مصرف آن بوسیله بافتهایی غیر از مغز را تنظیم می‌کند (فصل ۴۱۷). در میان این عوامل تنظیم کننده، انسولین نقش غالب و اساسی بر عهده دارد (جدول ۲-۴۲۰؛ شکل ۱-۴۲۰). هنگامی که سطح گلوکز پلاسما در شرایط ناشتا در محدوده فیزیولوژیک کاهش پیدا می‌کند، ترشح انسولین از سلولهای بتای پانکراس کم می‌شود، و لذا گلیکوژنولیز کبدی و گلوکونئوژن کبدی (و کلیوی) افزایش می‌یابد. پایین بودن سطح انسولین همچنین میزان جذب و مصرف گلوکز را در بافتهای محیطی کاهش داده، باعث تشدید لیپولیز و پروتئولیز می‌گردد؛ این حالت نیز منجر به آزاد شدن پیش‌سازهای مورد نیاز برای گلوکونئوژن می‌شود. بنابراین، کاهش ترشح انسولین، نخستین خط دفاعی در برابر هیپوگلیسمی است.

به مجرد اینکه سطح گلوکز پلاسما به کمتر از محدوده فیزیولوژیک افت می‌کند، هورمونهای تنظیم کننده متقابل گلوکز (بالا برنده گلوکز پلاسما) آزاد می‌شوند (جدول ۲-۴۲۰؛ شکل ۱-۴۲۰). در این میان، گلوکاگون ترشح شده از سلولهای آلفای پانکراس، که گلیکوژنولیز کبدی را تحریک می‌کند، نقش عمده و اساسی بازی می‌کند. گلوکاگون دومین خط دفاعی در برابر هیپوگلیسمی است. اپی نفرین مدولای فوق کلیه، که گلیکوژنولیز کبدی و گلوکونئوژن کبدی (و گلوکونئوژن کلیوی) را تحریک می‌کند، در شرایط عادی نقش چندان مهمی ندارد. با این وجود، در صورت کمبود گلوکاگون، نقش بسیار مهمی پیدا می‌کند. اپی نفرین سومین سد دفاعی در برابر هیپوگلیسمی است. در صورتی که هیپوگلیسمی بیش از ۴ ساعت طول بکشد، هورمون رشد و کورتیزول نیز مصرف گلوکز را کاهش داده و تولید آن را افزایش می‌دهند، هر چند اثر این هورمون‌ها تنها تقریباً ۲۰٪ اثر اپی نفرین می‌باشد. بنابراین کورتیزول و هورمون رشد نقشی را در دفاع بر علیه هیپوگلیسمی حاد ایفا نمی‌کنند.

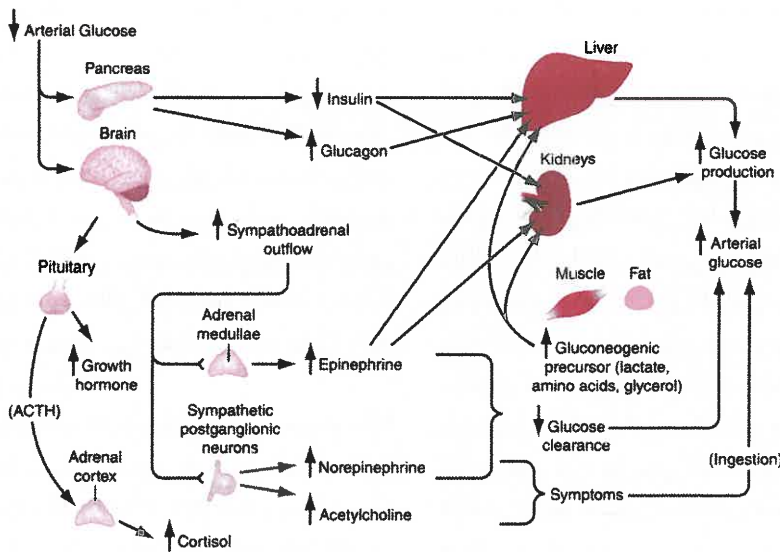
هنگامی که سطح گلوکز پلاسما به مقادیر پایین‌تری می‌رسد، نشانه‌هایی بروز می‌کنند که رفتار دفاعی در مقابل هیپوگلیسمی (مثل غذا خوردن) را برمی‌انگیزند (جدول ۲-۴۲۰؛ شکل ۱-۴۲۰). مقادیر آستانه طبیعی گلوکز خون برای بروز این پاسخ‌ها به کاهش غلظت گلوکز پلاسما، در

مغز را تشکیل می‌دهد. مغز قادر به سنتز گلوکز نبوده و ذخایر گلیکوژن آن نیز تنها برای چند دقیقه کفایت می‌کنند. بنابراین مغز احتیاج به تأمین مداوم گلوکز دارد که آن را از خون شریانی دریافت می‌نماید. هنگامی که غلظت گلوکز پلاسمای شریانی به کمتر از محدوده فیزیولوژیک سقوط می‌کند، میزان انتقال گلوکز از خون به مغز برای تأمین متابولیسم انرژی و عملکرد آن ناکافی می‌شود. با این وجود، تعداد زیادی از مکانیسم‌های تنظیم متقابل گلوکز وجود دارند که در شرایط طبیعی، از بروز هیپوگلیسمی جلوگیری کرده یا آن را به سرعت اصلاح می‌نمایند.

غلظت گلوکز پلاسما در شرایط طبیعی در محدوده نسبتاً باریکی حفظ می‌شود که در حالت ناشتا در حدود  $70-110 \text{ mg/dL}$  ( $3/9-6/1 \text{ mmol/L}$ ) است و پس از صرف غذا، افزایش موقتی پیدا می‌کند؛ در حالی که در مقدار گلوکز که به صورت برونزاد از وعده‌های غذایی به دست می‌آید و همچنین در میزان مصرف گلوکز در بدن (مثلاً توسط فعالیت عضلات) تنوع زیادی وجود دارد. در فاصله بین وعده‌های غذا و در حالت ناشتا، سطح گلوکز پلاسما از طریق تولید درونزاد گلوکز، گلیکوژنولیز کبدی و گلوکونئوژن در کبد (و کلیه) حفظ می‌شود (شکل ۱-۴۲۰). با اینکه ذخایر گلیکوژن کبد معمولاً برای حفظ سطح گلوکز پلاسما به مدت تقریباً ۸ ساعت کفایت می‌کند، ولی اگر نیاز به گلوکز به علت فعالیت بدنی افزایش یافته و یا ذخایر گلیکوژن به دلیل بیماری یا گرسنگی طولانی کاهش یافته باشند، ممکن است این مدت نیز کوتاه‌تر شود.

انجام گلوکونئوژن به طور طبیعی نیازمند کم‌بودن سطح انسولین و حضور هورمون‌های ضد انسولین (تنظیم متقابل)، و همچنین نیازمند تأمین همزمان و هماهنگ مواد پیش‌ساز از عضلات و بافت چربی به سمت کبد (و کلیه‌ها) می‌باشد. عضلات منبع تهیه پیروات، لاکتات، آلانین، گلوتامین، و سایر اسیدهای آمینه هستند؛ تری‌گلیسریدها نیز در بافت چربی تجزیه شده و اسیدهای چرب و گلیسرول را بوجود می‌آورند؛ گلیسرول یکی از مواد لازم برای گلوکونئوژن است. اسیدهای چرب یک منبع سوختی اکسیداتیو جانشین برای سایر بافتها به غیر از مغز (که به گلوکز نیاز دارد) به شمار می‌روند.

تعادل سیستمیک گلوکز (حفظ غلظت طبیعی گلوکز پلاسما) بوسیله مجموعه‌ای از هورمون‌ها، پیامهای عصبی، و



**شکل ۱-۴۲۰** فیزیولوژی تنظیم متقابل گلوکز - مکانیسم‌هایی که در حالت طبیعی از بروز هیپوگلیسمی جلوگیری می‌کنند یا آن را به سرعت اصلاح می‌نمایند. در دیابت همراه با کمبود انسولین، پاسخ‌های اصلی تنظیم متقابل - سرکوب انسولین و افزایش گلوکاگون - از بین می‌روند، و تحریک پرونده سمپاتوآدرنال، تضعیف می‌شود.

در صورت شدید و طولانی بودن هیپوگلیسمی، مرگ. هیپوگلیسمی موجب آغاز فعالیت سمپاتیک - آدرنال (با واسطه CNS) می‌شود که نتیجه آن تغییرات فیزیولوژیکی است که تظاهرات عصبی (یا اتونوم) هیپوگلیسمی را بوجود می‌آورند. این تظاهرات عبارت‌اند از: علائم آدرنرژیک (که عمدتاً به واسطه نوراپی نفرین آزاد شده از نورونهای پس‌گانگلیونی سمپاتیک ایجاد می‌شوند، ولی شاید اپی نفرین آزاد شده از مدولای فوق کلیه نیز مؤثر باشد) از قبیل تپش قلب، لرزش بدن، و اضطراب، و همچنین علائم کولینرژیک (که به واسطه استیل کولین آزاد شده از نورونهای پس‌گانگلیونی سمپاتیک ایجاد می‌شوند) مانند تعریق، احساس گرسنگی، و پارستزی. واضح است که این علائم غیراختصاصی هستند و انتساب آنها به هیپوگلیسمی مستلزم کاهش متناظر غلظت گلوکز پلاسما و برطرف شدن آنها پس از بالا آمدن سطح گلوکز است (تریاد ویل).

علائم شایع هیپوگلیسمی عبارت‌اند از: رنگ‌پریدگی و تعریق. سرعت ضربان قلب و فشارخون سیستولی نوعاً افزایش می‌یابند، ولی ممکن است در افرادی که اخیراً به طور

جدول ۲-۴۲۰ نشان داده شده است. با این حال، این آستانه‌ها پویا هستند و می‌توانند تغییر کنند. در بیماران مبتلا به دیابت خوب کنترل نشده، آستانه مذکور به سطوح گلوکز بالاتر از حد طبیعی جابه‌جا می‌شود، و لذا هنگامی که سطح گلوکز این بیماران به محدوده طبیعی کاهش می‌یابد، نشانه‌های هیپوگلیسمی در آنها بروز می‌کند (هیپوگلیسمی کاذب). از سوی دیگر، در افرادی که به طور مکرر دچار هیپوگلیسمی می‌شوند - کسانی که دیابت خود را با شدت زیاد درمان می‌کنند و یا در مبتلایان به انسولینوما - آستانه مذکور به سطوح گلوکز کمتر از حد طبیعی جابه‌جا می‌شود. سطوحی از گلوکز که در این بیماران باعث بروز نشانه‌ها می‌شود، پایین‌تر از سطوحی است که در افراد سالم، نشانه‌ها را ایجاد می‌کند.

**تظاهرات بالینی** تظاهرات عصبی هیپوگلیسمی، نتیجه مستقیم محرومیت دستگاه اعصاب مرکزی (CNS) از گلوکز می‌باشند. این تظاهرات عبارت‌اند از: تغییرات رفتاری، کنفوزیون، خستگی، تشنج، کاهش و از بین رفتن هوشیاری، و

پاسخ	آستانه گلوکز خون، mmol/L(mg/dL)	اثرات فیزیولوژیک	تأثیر در پیشگیری یا اصلاح هیپوگلیسمی (تنظیم متقابل گلوکز)
↓ انسولین	۴/۴-۳/۷ (۸۰-۸۵)	↑ R <sub>a</sub> , (↓ R <sub>d</sub> )	فاکتور اولیه تنظیم‌کننده گلوکز / اولین خط دفاعی در مقابل هیپوگلیسمی
↑ گلوکاگن	۳/۶-۳/۹ (۶۵-۷۰)	↑ R <sub>a</sub>	فاکتور اولیه تنظیم متقابل گلوکز / دومین خط دفاعی در برابر هیپوگلیسمی
↑ ایپینفرین	۳/۶-۳/۹ (۶۵-۷۰)	↑ R <sub>a</sub> , ↓ R <sub>c</sub>	سومین خط دفاعی در برابر هیپوگلیسمی، و در صورت کمبود گلوکاگن حیاتی است.
↑ کورتیزول و هورمون رشد	۳/۶-۳/۹ (۶۵-۷۰)	↑ R <sub>a</sub> , ↓ R <sub>c</sub>	در دفاع مقابل هیپوگلیسمی طولانی‌مدت نقش دارد؛ حیاتی نیست
علائم	۲/۸-۳/۱ (۵۰-۵۵)	درک هیپوگلیسمی	رفتار دفاعی سریع در مقابل هیپوگلیسمی (غذا خوردن)
↓ قدرت شناخت	< ۲/۸ (< ۵۰)	-	رفتار دفاعی در مقابل هیپوگلیسمی را مختل می‌کند

R<sub>a</sub> = میزان ایجاد شدن گلوکز، تولید گلوکز بوسیله کبد و کلیه‌ها؛ R<sub>c</sub> = سرعت پاکسازی گلوکز، مصرف گلوکز توسط بافت‌های حساس به انسولین نسبت به غلظت گلوکز در محیط پلاسما؛ R<sub>d</sub> = سرعت ناپدید شدن گلوکز، مصرف گلوکز بوسیله بافتهای حساس به انسولین نظیر عضلات اسکلتی. مصرف گلوکز در مغز، تحت تأثیر انسولین، گلوکاگون، ایپینفرین، کورتیزول و هورمون رشد قرار نمی‌گیرد.

برسد. سوم آنکه، با ایجاد نارسایی اتونوم ناشی از هیپوگلیسمی - سندرم‌های بالینی نقص تنظیم متقابل گلوکز و بی‌خبری از هیپوگلیسمی - چرخه معیوبی از هیپوگلیسمی راجعه را سبب می‌شود (ادامه فصل را ببینید).

هیپوگلیسمی یک مشکل همیشگی در زندگی مبتلایان به T1DM است. این بیماران بطور متوسط هفته‌ای دو بار دچار هیپوگلیسمی علامتدار می‌شوند و هر سال حداقل یک حمله شدید هیپوگلیسمی را تجربه می‌کنند که حداقل برای مدتی آنها را ناتوان می‌سازد. بطور تخمینی ۶ تا ۱۰ درصد از افراد مبتلا به T1DM در نتیجه هیپوگلیسمی می‌میرند. در مجموع، هیپوگلیسمی در T2DM شیوع کمتری دارد؛ اما شیوع آن در افراد مبتلا به T2DM که نیاز به انسولین دارند، به نحو شگفت‌آوری بالا است. مطالعات اخیر در مورد پمپ‌های انسولین یا درمان با تزریقات مکرر انسولین نشان می‌دهند میزان شیوع هیپوگلیسمی به ۷۰٪ می‌رسد. در حقیقت از آنجایی که بیماران T2DM از لحاظ تعداد ۱۰ تا ۱۲ برابر بیشتر از T1DM هستند، لذا شیوع هیپوگلیسمی در T2DM بیشتر است. انسولین، یک سولفونیل اوره یا یک گلینید می‌تواند در T2DM هیپوگلیسمی ایجاد کند.

مکرر دچار هیپوگلیسمی شده‌اند، افزایشی نداشته باشند. تظاهرات کاهش تأمین گلوکز برای سلول‌های عصبی غالباً آشکار و قابل مشاهده‌اند. گاهی نقائص عصبی کانونی به‌صورت گذرا اتفاق می‌افتند. نقایص عصبی دایمی به ندرت رخ می‌دهند.

**سبب‌شناسی و پاتوفیزیولوژی هیپوگلیسمی** اکثرآ به علت درمان دیابت رخ می‌دهد. به همین علت این مسأله را قبل از سایر علل هیپوگلیسمی مورد بررسی قرار می‌دهیم.

## هیپوگلیسمی در دیابت

**تأثیر و فراوانی هیپوگلیسمی** عامل محدودکننده کنترل گلوکز خون در دیابت شیرین محسوب می‌شود. اول اینکه، هیپوگلیسمی علت عوارض راجعه در اکثر افراد مبتلا به دیابت نوع 1 (T1DM) و بسیاری از مبتلایان به مراحل پیشرفته دیابت نوع 2 (T2DM) است و گاهی منجر به مرگ می‌شود. دوم آنکه، هیپوگلیسمی مانع حفظ مداوم گلوکز خون بیماران دیابتی در محدوده طبیعی است و لذا مانع از این می‌شود که فواید کنترل گلوکز خون بطور کامل به این بیماران



تنظیم متقابل گلوکز سبب مختل شدن دفاعهای فیزیولوژیک (به ویژه کاهش ترشح انسولین و افزایش ترشح گلوکاگن و اپی نفرین) می شود، و بی خبری از هیپوگلیسمی، دفاعهای رفتاری (مصرف کربوهیدرات) را مختل می کند.

**اختلال در تنظیم متقابل گلوکز** در شرایط کمبود مطلق انسولین درونزاد، هنگامی که سطح گلوکز پلاسما کاهش پیدا می کند، سطح انسولین پایین نمی آید؛ و لذا اولین خط دفاعی در برابر هیپوگلیسمی از بین می رود. به علاوه، از آنجا که در شرایط طبیعی کاهش انسولین داخل جزیره ای علامتی برای تحریک ترشح گلوکاگن است، سطح گلوکاگن نیز با افت سطح گلوکز پلاسما افزایش پیدا نمی کند؛ و در نتیجه، دومین خط دفاعی در برابر هیپوگلیسمی نیز از میان می رود. و بالاخره اینکه، افزایش سطح اپی نفرین (سومین خط دفاعی در برابر هیپوگلیسمی) در پاسخ به سطح مشخصی از هیپوگلیسمی، نوعاً تقلیل پیدا می کند. آستانه گلوکز خون برای پاسخ سمپاتوآدرنال (اپی نفرین مدولای فوق کلیه و نوراپی نفرین اعصاب سمپاتیک) به سمت غلظت های پایین تر گلوکز پلاسما جابه جا می شود. این امر نوعاً به دلیل بروز اخیر هیپوگلیسمی درمانزاد رخ می دهد. در صورت عدم کاهش انسولین و عدم افزایش گلوکاگن، افزایش ناکافی اپی نفرین باعث بروز سندرم بالینی اختلال در تنظیم متقابل گلوکز می شود. در مقایسه با بیماران دیابتی که پاسخ اپی نفرین در آنها طبیعی است، خطر بروز هیپوگلیسمی شدید درمانزاد در حین کنترل شدید گلوکز خون در بیماران دیابتی مبتلا به این نقص، ۲۵ برابر (یا بیشتر) افزایش پیدا می کند. این اختلال عملکردی و بالقوه برگشت پذیر با نوروپاتی اتونوم کلاسیک در دیابت (که یک اختلال ساختمانی و برگشتناپذیر است) تفاوت دارد.

بی خبری از هیپوگلیسمی<sup>۲</sup> ضعف پاسخ سمپاتوآدرنال (عمدتاً کاهش پاسخ عصبی سمپاتیک) به هیپوگلیسمی، سبب بروز سندرم بالینی بی خبری از هیپوگلیسمی می شود؛ در این سندرم علائم هشداردهنده آدرنرژیک و کولینرژیک که تا پیش از این، بیمار را از هیپوگلیسمی در حال وقوع آگاه

متفورمین، تیاژولیدین دیونها، مهارکننده های  $\alpha$  گلوکوزیداز، آگونیست های گیرنده پپتید 1 شبیه به گلوکاگن (GLP-1)، و مهارکننده های دی پپتیدیل پپتیداز (DPP-IV) (IV)، نمی بایست هیپوگلیسمی ایجاد کنند؛ با این وجود، اگر این داروها به همراه یکی از سولفونیل اوره ها یا گلینیدها یا همراه با انسولین مصرف شوند، خطر بروز هیپوگلیسمی را بیشتر می کنند. جالب آنکه، در آن دسته از مبتلایان به T2DM که دچار کمبود مطلق انسولین می شوند و به درمان های پیچیده تر با انسولین نیاز پیدا می کنند، شیوع هیپوگلیسمی به شیوع آن در T1DM نزدیک می شود.

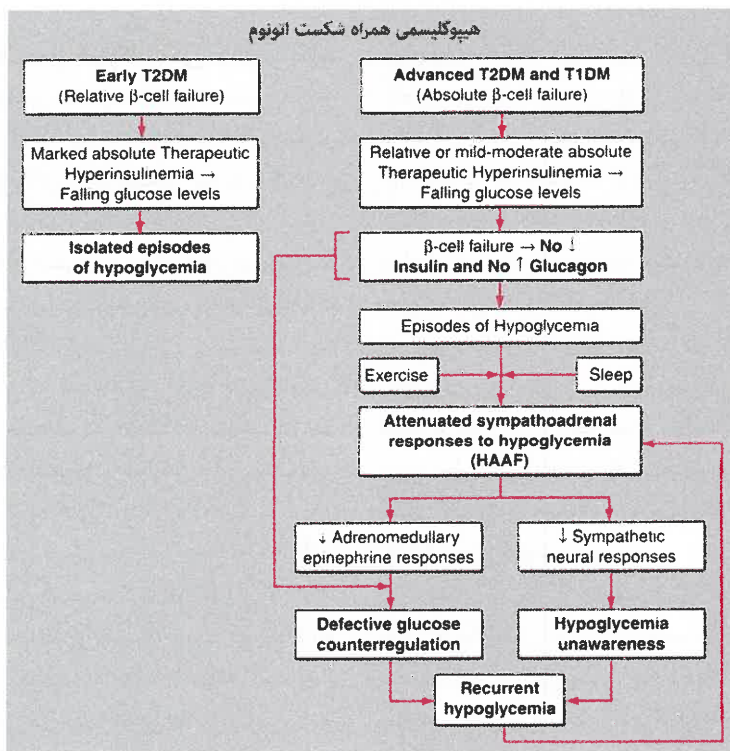
**عوامل خطر ساز معمول** عوامل خطر ساز معمول هیپوگلیسمی در دیابت، بر این فرض مبتنی هستند که افزایش نسبی یا مطلق انسولین، تنها عامل خطر ساز تعیین کننده این عارضه است. افزایش مطلق یا نسبی انسولین هنگامی رخ می دهد که ۱) دوز انسولین (یا داروهای محرک ترشح انسولین) زیاد باشد، در موقع نامناسبی تجویز شده باشد، و یا از نوع اشتباهی مصرف شده باشد؛ ۲) ورود گلوکز بروززاد کاهش یافته باشد، همچنانکه در طی ناشتایی شبانه یا به علت صرف نشدن وعده های غذا اتفاق می افتد؛ ۳) مصرف گلوکز در بدن از راه های غیروابسته به انسولین افزایش یافته باشد، مثلاً در هنگام فعالیت بدنی؛ ۴) حساسیت به انسولین افزایش یافته باشد، که این حالت به علت بهبود کنترل گلوکز خون، در اواسط شب، مدتی پس از ورزش، و یا با افزایش تناسب اندام یا کاهش وزن رخ می دهد؛ ۵) تولید گلوکز درونزاد کاهش یافته باشد، مثلاً به دنبال مصرف الکل؛ و ۶) پاکسازی انسولین کاهش یافته باشد، مثلاً در نارسایی کلیه. با این حال، این عوامل خطر ساز معمولی تنها بخش کوچکی از حملات را توجیه می کنند و نوعاً عوامل خطر ساز دیگری نیز در این امر دخالت دارند.

#### نارسایی اتونوم همراه با هیپوگلیسمی<sup>۱</sup> (HAAF)

هر چند که افزایش بارز انسولین به تنهایی می تواند سبب هیپوگلیسمی شود، ولی هیپوگلیسمی درمانزاد در دیابت نوعاً نتیجه تعامل میان افزایش نسبی یا مطلق انسولین و نقص دفاعهای فیزیولوژیک و رفتاری در مقابل افت غلظت گلوکز پلاسما است (جدول ۲-۴۲۰؛ شکل ۲-۴۲۰). نقص

1- Hypoglycemia - Associated Autonomic Failure (HAAF)

2- hypoglycemia unawareness



شکل ۲-۴۲۰ نارسایی اتونوم مرتبط با هیپوگلیسمی در دیابت همراه با کمبود انسولین.

(شکل ۲-۴۲۰). اجتناب دقیق از بروز هیپوگلیسمی، پس از مدت کوتاهی (۳-۲ هفته) سبب بهبود بی خبری از هیپوگلیسمی، و تا حدودی سبب بهبود کاهش جزء ایی نفرینی اختلال در تنظیم متقابل گلوکز، در اکثر بیماران مبتلا می شود.

بر اساس این پاتوفیزیولوژی، سایر عوامل خطر ساز هیپوگلیسمی در دیابت عبارتند از: (۱) کمبود مطلق انسولین، که نشان دهنده این است که در صورت افت سطح گلوکز پلاسما، سطح انسولین کاهش نمی یابد و سطح گلوکاگون نیز بالا نمی رود؛ (۲) سابقه هیپوگلیسمی شدید یا بی خبری از هیپوگلیسمی، که حاکی از بروز اخیر هیپوگلیسمی (یا در خواب یا طی ورزش قبلی) است، و نشان می دهد که پاسخ سمپاتوآدرنال ضعیف خواهد شد؛ و (۳) سطوح پایین تر HbA<sub>1C</sub> یا مقادیر هدف پایین تر گلوکز خون، که اگر تمام عوامل دیگر یکسان باشند، احتمال بروز اخیر هیپوگلیسمی را افزایش می دهد.

می ساختند، و لذا بیمار می توانست با خوردن کربوهیدراتها قند خون را بالا ببرد، از بین می روند. احتمال ابتلا به هیپوگلیسمی شدید درمان زود در حین کنترل شدید گلوکز خون در بیماران دیابتی مبتلا به این سندرم، ۶ برابر افزایش می یابد.

نارسایی اتونوم مرتبط با هیپوگلیسمی در دیابت مفهوم نارسایی اتونوم مرتبط با هیپوگلیسمی (HAAF) در دیابت، بر این اصل متکی است که بروز اخیر هیپوگلیسمی درمان زود (یا در خواب یا ورزش قبلی) سبب نقص تنظیم متقابل گلوکز (از طریق کاهش پاسخ ایی نفرین به سطح مشخصی از هیپوگلیسمی که بعداً به دلیل فقدان پاسخ های انسولین و گلوکاگون رخ می دهد) و همچنین بی خبری از هیپوگلیسمی (از طریق کاهش پاسخ سمپاتوآدرنال به سطح مشخصی از هیپوگلیسمی بعدی) می شود. این پاسخ های مختل، چرخه معیوبی از هیپوگلیسمی درمان زود مکرر و راجعه ایجاد می کنند

خون بهتر همراه با هیپوگلیسمی کمتری دارند. علاوه بر این، کاهش  $HbA_{1C}$  از مقادیر بالاتر به مقادیر پایین‌تر فواید درازمدتی در پی خواهد داشت (حتی در صورتی که سطح  $HbA_{1C}$  به اندازه مطلوب کاهش نیابد). احتمالاً یک هدف درمانی معقول، حفظ  $HbA_{1C}$  در کمترین مقداری است که باعث هیپوگلیسمی شدید نشود و آگاهی از علایم هیپوگلیسمی را نیز امکانپذیر سازد.

پیوند لوزالمعده (هم به صورت کل لوزالمعده و هم پیوند سلول‌های جزیره‌ای) به عنوان روش درمان هیپوگلیسمی شدید و مکرر به کار رفته است. معمولاً پس از انجام این پیوند، موارد هیپوگلیسمی کاهش می‌یابند. این امر احتمالاً به دلیل افزایش پاسخ‌های فیزیولوژیک ترشح انسولین و گلوکاگن طی هیپوگلیسمی است.

استفاده از روش‌های پایش مداوم گلوکز خون در کاهش موارد هیپوگلیسمی توأم با بهبود میزان  $HbA_{1C}$  امیدبخش بوده است. سایر روش‌های تحریک ترشح هورمون‌های تنظیم متقابل مانند تجویز مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین، آنتاگونیست‌های گیرنده  $\beta$  - آدرنرژیک، آنتاگونیست گیرنده اپیوئید و فروکتوز هنوز جنبه تحقیقاتی داشته، در کارآزمایی‌های بالینی بزرگ مورد بررسی قرار نگرفته‌اند.

این امر مستلزم به کارگیری اصول درمان شدید گلوکز خون (فصل ۴۱۸) - آموزش و انگیزش بیمار، پایش مکرر گلوکز خون توسط بیمار، انعطاف‌پذیری رژیم‌های درمان با انسولین (و سایر داروها) نظیر استفاده از آنالوگ‌های انسولین، (هم کوتاه‌اثر و هم طولانی‌اثر) تعیین مقادیر هدف گلوکز خون متناسب با شرایط هر بیمار، و ارائه راهنمایی و حمایت حرفه‌ای مداوم - و همچنین، توجه به عوامل خطر ساز معمول و عوامل دیگری است که حاکی از اختلال تنظیم متقابل گلوکز هستند. اگر سابقه بی‌خبری از هیپوگلیسمی وجود داشته باشد، باید به مدت ۲ تا ۳ هفته، با دقت زیاد از بروز هیپوگلیسمی جلوگیری کرد.

### هیپوگلیسمی بدون دیابت

هیپوگلیسمی علل بسیار زیادی دارد (جدول ۱-۴۲۰). از آنجا که هیپوگلیسمی در افراد مبتلا به دیابت که انسولین یا داروهای محرک ترشح انسولین دریافت می‌کنند، شایع است،

**کاهش عوامل خطر ساز هیپوگلیسمی** چندین مطالعه جدید چندمرکزی تصادفی شده و شاهددار در مورد فواید احتمالی کنترل دقیق گلوکز خون در شرایط سرپایی و بستری در بیمارستان، شیوع بالای هیپوگلیسمی شدید را گزارش کرده‌اند. در مطالعه NICE-SUGAR، تلاش برای کنترل گلوکز پلاسما در بیماران بستری به سمت مقادیر فیزیولوژیک باعث افزایش بروز مرگ‌ومیر گردید. در مطالعات ADVANCE، ACCORD و کارآزمایی دیابت مربوط به امور سربازان VADT نیز شیوع قابل توجه هیپوگلیسمی شدید در بیماران مبتلا به T2DM گزارش گردید. هیپوگلیسمی شدید با مرگ‌ومیر و عوارض قلبی و عروقی جدی همراه با آن در گروه کنترل استاندارد (که تحت درمان شدید قرار نداشتند) در هر دو مطالعه ACCORD و VADT رخ داد. بنابراین در هر دو گروه T1DM و T2DM، هیپوگلیسمی شدید در مقادیر ۸ تا ۹ درصد  $HbA_{1C}$  رخ می‌دهد. به طرز جالب توجهی، در هر سه مطالعه فایده‌ای از کنترل دقیق گلوکز خون در جهت کاهش وقایع ماکروواسکولر در بیماران مبتلا به T2DM مشاهده نگردید (یا فایده اندکی دیده شد). در واقع، مطالعه ACCORD به علت افزایش مرگ و میر در شاخه کنترل دقیق گلوکز به صورت پیش از موعد خاتمه یافت. اینکه هیپوگلیسمی ناشی از درمان علت افزایش مرگ و میر بود، مشخص نشد. با توجه به یافته‌های فوق، توصیه‌ها و الگوهای جدیدی مطرح شده است. در حالی که تردید اندکی درباره نیاز به کاهش هیپرگلیسمی در بیماران بستری در بیمارستان وجود دارد، اهداف حفظ گلوکز خون به مقادیری بین ۱۴۰ تا ۱۸۰ mg/dL تغییر یافته است. بنابراین، با این روش می‌توان هم‌زمان با کاهش شیوع هیپوگلیسمی، به فواید درمان با انسولین و کاهش هیپرگلیسمی نیز دست یافت.

به طور مشابه، شواهدی حاکی است که کنترل دقیق گلوکز خون می‌تواند شیوع بیماری‌های میکروواسکولر را در بیماران مبتلا به T1DM و T2DM کاهش دهد. البته این فواید باید با افزایش شیوع هیپوگلیسمی در این بیماران مورد مقایسه قرار گیرد. میزان کنترل گلوکز خون (سطح  $HbA_{1C}$ ) باید در هر بیمار جداگانه ارزیابی شود. کارآزمایی‌های چندمرکزی نشان داده‌اند بیمارانی که به تازگی ابتلای آنها به T1DM یا T2DM تشخیص داده شده است، کنترل گلوکز

تخریب وسیع و سریع کبدی (مثل هیپاتیت سمی) موجب بروز هیپوگلیسمی ناشتا می‌شود، چون کبد مهم‌ترین محل تولید گلوکز درون‌زاد به شمار می‌رود. مکانیسم ایجاد هیپوگلیسمی که در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی گزارش شده است مشخص نیست، ولی احتمالاً ناشی از احتقان کبدی و هیپوکسی می‌باشد. اگرچه کلیه‌ها نیز یکی از منابع تولید گلوکز هستند، ولی کاهش پاکسازی انسولین و کاهش تحرک و بسیج پیش‌سازهای گلوکونئوزن نیز در هیپوگلیسمی مبتلایان به نارسایی کلیوی نقش دارد.

سپسیس از علل نسبتاً شایع هیپوگلیسمی است. تولید سیتوکین در بافتهای غنی از ماکروفاژ، نظیر کبد، طحال، و ریه، سبب القای افزایش مصرف گلوکز می‌شود. اگر تولید گلوکز نتواند این افزایش مصرف را جبران کند، هیپوگلیسمی رخ خواهد داد. مهار گلوکونئوزن بوسیله سیتوکین‌ها در زمینه تخلیه ذخایر گلیکوژن، همراه با کاهش خورنسانی به کبد و کلیه، نیز می‌تواند در بروز هیپوگلیسمی سهیم باشد.

گرسنگی طولانی‌مدت نیز می‌تواند هیپوگلیسمی ایجاد کند که احتمالاً در نتیجه ازدست‌رفتن ذخایر کلی چربی بدن و تخلیه پیش‌سازهای گلوکونئوزن (مثل اسیدهای آمینه) رخ داده و افزایش مصرف گلوکز را ایجاد می‌نماید.

**کمبودهای هورمونی** کورتیزول و هورمون رشد هیچ کدام نقش مهمی در جلوگیری از بروز هیپوگلیسمی، حداقل در بالغین ندارند. با این حال در بیماران مبتلا به نارسایی اولیه قشر فوق کلیه (بیماری آدیسون) یا کمبود ترشح هورمون‌های هیپوفیز در صورت گرسنگی طولانی‌مدت ممکن است هیپوگلیسمی ایجاد شود. بی‌اشتهایی و کاهش وزن از ویژگیهای بارز کمبود مزمن کورتیزول بوده و احتمالاً در نتیجه تخلیه ذخایر گلیکوژن رخ می‌دهند. کمبود کورتیزول با اختلال گلوکونئوزن همراه است و موجب کاهش سطح پیش‌سازهای گلوکونئوزن می‌شود؛ این مسأله نشان می‌دهد که محدود شدن گلوکونئوزن به علت کمبود پیش‌سازهای آن، همراه با تخلیه ذخایر گلیکوژن، علت هیپوگلیسمی می‌باشد. کمبود هورمون رشد در اطفال کم‌سن می‌تواند هیپوگلیسمی ایجاد کند. علاوه بر گرسنگی طولانی‌مدت، افزایش میزان مصرف گلوکز (مثلاً در طی ورزش یا حاملگی) یا کاهش سرعت تولید گلوکز (مثلاً

غالباً معقول است که در این افراد شرایط بالینی مشکوک را ناشی از هیپوگلیسمی در نظر گرفت. از سوی دیگر، از آنجا که هیپوگلیسمی در نبود درمان‌های دارویی دیابت نادر است، منطقی است که تنها در مواردی تشخیص هیپوگلیسمی مطرح گردد که تریاد ویبل را بتوان مسجل نمود.

بویژه در افرادی که شدیداً بیمار یا تحت درمان هستند، تشخیص اولیه باید با توجه به داروها، و سپس بیماری‌های وخیم، کمبود هورمونی، یا هایپوگلیسمی ناشی از تومور غیر جزیره‌ای باشد. در نبود هر کدام از این موارد و در اشخاصی که به نظر سالم می‌رسند باید به احتمال وجود هیپرانسولینمی درون‌زاد یا هیپوگلیسمی تصادفی، مخفی، یا حتی عمدی فکر کرد.

**داروها** انسولین و داروهای محرک ترشح انسولین، تولید گلوکز را سرکوب و مصرف آن را تحریک می‌نمایند. اتانول سبب مهار گلوکونئوزن می‌شود ولی گلیکونئولیز را مهار نمی‌کند. بنابراین هیپوگلیسمی ناشی از الکل نوعاً پس از چند روز نوشیدن اتانول که در طی آن شخص غذای کمی می‌خورد اتفاق می‌افتد، چون در این حالت ذخایر گلیکوژن بدن تخلیه می‌شوند. معمولاً در هنگام مراجعه بیمار می‌توان اتانول را در خون اندازه‌گیری کرد، ولی این مقدار با غلظت گلوکز پلاسما ارتباط چندانی ندارد. از آنجا که در جریان هیپوگلیسمی طولانی‌مدت، گلوکونئوزن به روش اصلی تولید گلوکز مبدل می‌شود، در بیماران دیابتی که با انسولین درمان می‌شوند، الکل می‌تواند در پیشرفت هیپوگلیسمی سهیم باشد.

بروز هیپوگلیسمی به بسیاری از داروهای دیگر نیز نسبت داده شده است. این داروها عبارتند از داروهای با مصرف شایع مانند مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین و آنتاگونیست‌های گیرنده آنژیوتانسین، آنتاگونیست‌های گیرنده بتا آدرنرژیک، آنتی‌بیوتیک‌های کینولون، ایندومتاسین، کینین، و سولفانامیدها.

**ناخوشی‌های شدید** در میان بیماران بستری در بیمارستان، ناخوشی‌های وخیمی نظیر نارسایی کلیوی، کبدی، یا قلبی، سپسیس، و ضعف شدید جسمانی، پس از داروها، دومین علت شایع هیپوگلیسمی به شمار می‌روند.



مفرط انسولین درونزاد به دلایل زیر رخ می‌دهد: (۱) اختلال اولیه سلولهای بتا، که نوعاً یک تومور سلول بتا (انسولینوما) و گاهی به صورت انسولینوما متعدد است، یا اختلال عملکردی سلول بتا همراه با هیپرتروفی یا هیپرپلازی سلولهای بتا؛ (۲) آنتی‌بادی بر ضد انسولین یا گیرنده انسولین؛ (۳) محرک‌های ترشح سلولهای بتا، نظیر داروهای سولفونیل‌اوره؛ یا شاید (۴) ترشح نابجای انسولین، و علل بسیار نادر دیگر. هیچ کدام از دلایل ذکر شده شایع نیستند.

ویژگی پاتوفیزیولوژیک اساسی در هیپرانسولینیسم درونزاد ناشی از اختلال اولیه سلول بتا یا دانه‌های محرک ترشح انسولین، ناتوانی بدن در کاهش ترشح انسولین به مقادیر بسیار کم در طی هیپوگلیسمی است. این ویژگی را می‌توان با اندازه‌گیری مقدار انسولین پلاسما، پپتید C (پپتید رابطی که از پروانسولین جدا می‌شود تا انسولین بوجود آید)، پروانسولین و غلظت گلوکز در حین هیپوگلیسمی، مورد ارزیابی قرار داد؛ لازم نیست که سطح انسولین، پپتید C، و پروانسولین، نسبت به مقادیر طبیعی و یوگلیسمیک، بالا باشند؛ این سطوح در غلظت‌های پایین گلوکز پلاسما، غالباً به شکل نامتناسبی بالا هستند. یافته‌های تشخیصی اصلی عبارتند از: غلظت انسولین پلاسما  $3 \mu\text{U/mL} \leq$  (یا  $18 \text{ pmol/L}$ ) و غلظت پپتید C پلاسما  $0.6 \text{ ng/mL} \leq$  (یا  $2 \text{ nmol/L}$ )، همراه با غلظت پروانسولین پلاسما  $0.2 \text{ pmol/L}$ ، در شرایطی که غلظت گلوکز پلاسما کمتر از  $55 \text{ mg/dL}$  (کمتر از  $3.0 \text{ mmol/L}$ ) باشد و نشانه‌های هیپوگلیسمی وجود داشته باشند. پایین بودن غلظت پلاسمایی بتا - هیدروکسی بوتیرات ( $2 \text{ mmol/L} \geq$ ) و افزایش سطح پلاسمایی گلوکز بیشتر از  $25 \text{ mg/dL}$  ( $1/4 \text{ mmol/L} <$ ) پس از تزریق داخل وریدی گلوکاگن ( $1 \text{ mg}$ ) نشان‌دهنده افزایش اثرات انسولین (یا IGF) است.

راهکار تشخیص در این بیماران عبارت است از: (۱) اندازه‌گیری سطح پلاسمایی گلوکز، انسولین، پپتید C، پروانسولین، و بتا هیدروکسی بوتیرات - و غربالگری سرم از نظر داروهای خوراکی پایین‌آورنده قند خون - طی یک دوره هیپوگلیسمی و (۲) ارزیابی علایم طی یک دوره هیپوگلیسمی و برطرف شدن علایم پس از تصحیح هیپوگلیسمی با تزریق گلوکاگن داخل وریدی (یعنی مسجل کردن تریاد ویل). انجام

به دنبال مصرف الکل) نیز می‌توانند بروز هیپوگلیسمی را در بالغین مبتلا به کم‌کاری هیپوفیز تشخیص داده نشده، تسهیل نمایند.

در حالت کمبود اپی‌نفرین که در نتیجه آدرنالکتومی دوطرفه رخ می‌دهد، اگر جایگزینی گلوکوکورتیکوئیدها کافی باشد هیپوگلیسمی رخ نخواهد داد. همچنین مهار دارویی آدرنرژیک نیز در صورتی که سایر سیستم‌های تنظیم‌کننده گلوکز سالم باشند موجب بروز هیپوگلیسمی نمی‌شود. چنان که قبلاً توضیح داده شد، کمبود مرکب گلوکاگون و اپی‌نفرین، نقش بسیار مهمی در پاتوژنز هیپوگلیسمی درمانزاد در افراد دیابتی مبتلا به کمبود انسولین بازی می‌کند. در سایر بیماران، کمبود این هورمون‌ها معمولاً در تشخیص‌های افتراقی اختلالات مولد هیپوگلیسمی در نظر گرفته نمی‌شوند.

**تومورهای غیر سلول بتا** هیپوگلیسمی ناشتا که غالباً هیپوگلیسمی ناشی از تومور سلولهای غیر جزیره‌ای نامیده می‌شود، در بعضی از بیماران مبتلا به تومورهای مزانشیمی بزرگ یا تومورهای اپی‌تللیال دیده می‌شود (مثل هپاتوما، کارسینوم‌های قشر غده فوق کلیه، تومورهای کارسینوئید). الگوی کینتیک گلوکز در این حالت شبیه به هیپرانسولینیسم است (ادامه مطلب را ببینید)، اما ترشح انسولین در طی هیپوگلیسمی به طور مناسبی سرکوب می‌شود. در اکثر موارد، هیپوگلیسمی به علت تولید بیش از حد نوعی از فاکتور رشد شبه‌انسولینی II که کاملاً پردازش نشده است («IGF-II بزرگ») رخ می‌دهد؛ این فاکتور به شکل طبیعی به پروتئین‌های اتصالی در گردش متصل نمی‌شود و بنابراین با سهولت بیشتری به بافتهای هدف دسترسی پیدا می‌کند. این تومورها معمولاً به لحاظ بالینی آشکارند، و نسبت غلظت پلاسمایی IGF-II به IGF-I یا IGI به بالا است، و سطح IGF-II آزاد (و سطح  $\text{pro IGF II}[1-21]$  افزایش یافته است. جراحی علاج‌بخش به ندرت امکان‌پذیر است، ولی کاهش توده تومور می‌تواند هیپوگلیسمی را برطرف کند. درمان با یک گلوکوکورتیکوئید، هورمون رشد، یا هر دو، برای برطرف کردن هیپوگلیسمی گزارش شده است. هیپوگلیسمی ناشی از ترشح نابجای IGF-I نیز گزارش شده، اما نادر است.

**هیپرانسولینیسم درونزاد** هیپوگلیسمی ناشی از ترشح

وجود دارد که به انسولین پس از صرف غذا متصل می‌شود؛ سپس به تدریج از انسولین جدا می‌شود و باعث بروز هیپوگلیسمی تأخیری پس از صرف غذا می‌شود. از سوی دیگر، نوعی آنتی‌بادی ضد گیرنده انسولین نیز ممکن است به عنوان آگونیست عمل کند. وجود نوعی داروی محرک ترشح انسولین مانند سولفونیل اوره‌ها یا گلینیدها نیز باعث بروز الگوی بالینی و بیوشیمیایی مشابه انسولینوما می‌شود اما با شناسایی دارو در خون بیمار، قابل تشخیص است. در نهایت پدیده‌های بسیار نادر دیگری مانند ترشح نابجای انسولین، ایجاد جهش به دست آوردن عملکرد در گیرنده انسولین، و هیپرانسولینمی ناشی از ورزش نیز وجود دارد.

انسولینوماها شایع نیستند - میزان بروز سالیانه آنها تقریباً یک مورد در هر ۲۵۰,۰۰۰ نفر است - ولی از آنجا که بیش از ۹۰٪ آنها خوش‌خیم هستند، یکی از علل قابل درمان هیپوگلیسمی محسوب می‌شوند که می‌تواند بالقوه کشنده باشد. سن متوسط در هنگام بروز موارد تک‌گیر ۵۰ سالگی است، ولی هنگامی که با نئوپلازیهای متعدد اندوکراین نوع 1 همراه است معمولاً در دهه سوم زندگی بروز می‌یابد (فصل ۴۰۸). انسولینوماها در بیشتر از ۹۹٪ موارد در داخل بافت پانکراس ایجاد شده و معمولاً کوچک هستند (در ۹۰٪ موارد کوچکتر از ۲/۰ cm). بنابراین، بیشتر به دلیل ایجاد هیپوگلیسمی مورد توجه بالینی قرار می‌گیرند تا به دلیل اثرات ناشی از توده آنها. توموگرافی کامپیوتری یا MRI تقریباً ۸۰-۷۰٪ از انسولینوماها را شناسایی می‌کنند. با این روشها می‌توان متاستازها را در حدود ۱۰٪ از بیماران مبتلا به انسولینومای بدخیم تشخیص داد. سونوگرافی از روی شکم غالباً می‌تواند انسولینوماها را شناسایی کند، و سونوگرافی آندوسکوپی حدود ۹۰٪ حساسیت دارد. تصور می‌شود که سیتی‌گرافی گیرنده سوماتواستاتین، می‌تواند انسولینوماها را در حدود نیمی از بیماران تشخیص دهد. تزریق‌های انتخابی کلسیم در شریان پانکراس، که معیار آن، افزایش بارز و سریع در سطح انسولین خون ورید کبدی است، محل انسولینوماها را با حساسیت بالایی شناسایی می‌کند، ولی استفاده از این روش تهاجمی بندرت لازم می‌شود، بجز موارد مسجل ساختن هیپرانسولینسم درون‌زاد در اختلالات منتشر سلول‌های جزیره‌ای. سونوگرافی

این بررسی در صورتی که بیمار طی ارزیابی دچار هیپوگلیسمی شود، ساده است. از آنجا که اختلالات افزایش ترشح انسولین درون‌زاد معمولاً (اما نه همیشه) باعث بروز هیپوگلیسمی در حالت ناشتا می‌شوند، یک بررسی تشخیصی را می‌توان پس از دوره کوتاهی ناشتایی در وضعیت سرپایی انجام داد. نمونه‌گیری متعدد از بیمار طی ۷۲ ساعت بررسی بیمار در وضعیت بستری و ناشتایی یا پس از مصرف رژیم غذایی مخلوط، با مشکلات بیشتری همراه است. یک روش دیگر، دادن فهرست آزمایشات مورد نیاز به بیمار و درخواست از او برای مراجعه به اورژانس طی یک دوره علامتدار می‌باشد. به طور واضح، طبیعی‌بودن گلوکز خون طی یک دوره علامتدار نشان می‌دهد علایم بیمار به علت هیپوگلیسمی روی نداده‌اند.

انسولینوما (یک تومور سلول‌های بتای لوزالمعده که انسولین ترشح می‌کند)، علت اصلی افزایش ترشح انسولین درون‌زاد است و بنابراین باید در بیماران دارای علایم بالینی مورد جستجو قرار گیرد. با این حال، انسولینوما تنها دلیل افزایش ترشح انسولین درون‌زاد نیست. برخی از بیمارانی که در حالت ناشتا دچار هیپوگلیسمی و افزایش ترشح انسولین درون‌زاد می‌شوند، به هیپرتروفی و گاهی هیپرپلازی سلول‌های بتا مبتلا هستند. این الگو را به طور شایع نزدیک‌لاستوز<sup>۱</sup> می‌نامند، اگرچه جوانه‌زدن سلول‌های بتا از مجاری ترشحاتی همیشه وجود ندارد. سایر بیماران الگوی مشابهی از اختلال سلول‌های جزیره‌ای دارند اما دچار هیپوگلیسمی پس از صرف غذا می‌شوند؛ اختلالی که هیپوگلیسمی غیرانسولینومایی ناشی از لوزالمعده نامیده می‌شود. هیپوگلیسمی پس از صرف غذا پس از جراحی بای‌پس معده نیز با درگیری منتشر سلول‌های جزیره‌ای لوزالمعده و افزایش ترشح انسولین درون‌زاد همراه است. این اختلال به طور شایع‌تر پس از عمل جراحی Roux-en-Y روی می‌دهد. برخی محققین افزایش بیش از حد پاسخ به GLP-1 پس از صرف غذا را عامل بروز هیپوگلیسمی و هیپرانسولینسم می‌دانند اما مکانیسم بیماری‌زایی این اختلال هنوز کاملاً مشخص نشده است. اگر درمان دارویی با تجویز مهارکننده‌های آلفا-گلوکوکیداز دیاوکساید یا اکتروتايد موفق نباشد، ممکن است برداشتن قسمتی از لوزالمعده لازم گردد. در موارد هیپوگلیسمی خودایمنی، آنتی‌بادی ضد انسولین

(هیپوگلیسمی کاذب).

## خطاهای متابولیسم بدو تولد که هیپوگلیسمی ایجاد می‌کنند

هیپوگلیسمی غیردیابتی می‌تواند ناشی از خطاهای متابولیسم بدو تولد باشد. این نوع هیپوگلیسمی عموماً در شیرخوارگی رخ می‌دهد ولی می‌تواند در بزرگسالی نیز واقع شود. علل بزرگسالان را می‌توان به موارد منجر به هیپوگلیسمی ناشتا، هیپوگلیسمی بعد غذا و هیپوگلیسمی ناشی از ورزش تقسیم نمود.

**هیپوگلیسمی ناشتا** گرچه بیماری‌های گلوکونئوز نادر هستند ولی می‌توانند منجر به هیپوگلیسمی ناشتا شوند. این بیماری‌ها عبارتند از بیماری ذخیره گلیکوژن<sup>۱</sup> (GSD) نوع ۰، I، III و IV و سندرم فانکونی - بیکل<sup>۲</sup> (فصل ۴۳۳). سطح خونی لاکتات در مبتلایان به GSD نوع I و III به ترتیب، قبل و بعد از غذا بالا است. هر دو گروه هیپرتری‌گلیسریدمی دارند ولی کتون در GSD نوع III بالاست. نقص در اکسیداسیون اسید چرب نیز منجر به هیپوگلیسمی ناشتا می‌شود. این نقایص می‌تواند شامل (۱) نقایص مربوط به سیکل کارنیتین؛ (۲) اختلالات بتا - اکسیداسیون اسید چرب؛ (۳) اختلالات انتقال الکترون؛ و (۴) و اختلالات کتوز باشد. نهایتاً نقایص گلوکونئوز (فروکتوز - ۱ و ۶ - بی فسفات) طبق گزارشات می‌توانند منجر به هیپوگلیسمی عودکننده و اسیدوز لاکتیک شوند.

**هیپوگلیسمی بعد غذا** خطاهای متابولیسم بدو تولد که منجر به هیپوگلیسمی بعد غذا می‌شود نیز نادر هستند. این خطاها شامل (۱) جهش‌های گلوکوکیناز، SUR1، و کانال پتاسیمی Kir6.2؛ (۲) اختلالات مادرزادی گلیکوزیلاسیون و (۳) عدم تحمل به فروکتوز ارثی.

**هیپوگلیسمی ناشی از ورزش** هیپوگلیسمی ناشی از ورزش چنان که نامش نیز به آن اشاره دارد، متعاقب ورزش

پانکراس در حین جراحی، تقریباً همیشه می‌تواند محل انسولینوماهایی را که توسط جراح به سادگی قابل لمس نیستند، معلوم کند. رزکسیون جراحی انسولینوما منفرد، عموماً علاج‌بخش است. دیازوکساید، که ترشح انسولین را مهار می‌کند، یا اوکترئوتاید (آنالوگ سوماتواستاتین)، برای درمان هیپوگلیسمی در بیمارانی که تومور آنها قابل جراحی نیست، به کار می‌روند. تجویز everolimus، یک مهارکننده mTOR (هدف راپامایسین در پستانداران)<sup>۱</sup> امیدبخش بوده است.

## هیپوگلیسمی اتفاقی، مخفیانه یا ساختگی

مصرف اتفاقی یک داروی محرک ترشح انسولین (به علت اشتباه داروساز یا سایر کادر پزشکی)، یا تجویز اشتباهی انسولین ممکن است رخ دهد. هیپوگلیسمی ساختگی<sup>۲</sup> که به دلیل مصرف مخفیانه یا عمدی انسولین یا خوردن یک داروی محرک ترشح انسولین رخ می‌دهد، ویژگیهای بالینی و آزمایشگاهی مشترک بسیاری با انسولینوما دارد. این حالت بیش از همه در میان کارکنان بهداشتی، بیماراران مبتلا به دیابت یا بستگان آنها، و افرادی که سابقه سایر اختلالات ساختگی را دارند دیده می‌شود. با این حال، در تمام بیمارانی که به دلیل هیپوگلیسمی با علت نامعلوم ارزیابی می‌شوند، باید این احتمال را مد نظر قرار داد. مصرف یک داروی محرک ترشح انسولین باعث ایجاد هیپوگلیسمی همراه با افزایش سطح پپتید C می‌شود در حالی که مصرف انسولین بروزاد باعث بروز هیپوگلیسمی همراه با کاهش سطح پپتید C (نشان‌دهنده مهار ترشح انسولین) می‌گردد.

خطای تحلیلی در اندازه‌گیری غلظت گلوکز پلاسما به ندرت رخ می‌دهد. از سوی دیگر، ابزارهای پایش گلوکز که برای هدایت درمان دیابت به کار می‌روند، ابزارهای کمتی نیستند، و به ویژه در سطوح پایین گلوکز نمی‌توانند مقدار آن را نشان دهند، و لذا نباید از آنها برای تشخیص قطعی هیپوگلیسمی استفاده کرد. حتی با روشهای کمتی نیز پایین بودن غلظتهای اندازه‌گیری شده گلوکز ممکن است ناشی از خطای این روشها باشد، مثلاً به دلیل ادامه متابولیسم گلوکز توسط سلول‌های خون در خارج از بدن، به ویژه در صورت وجود لکوسیتوز، اریتروسیتوز، یا ترومبوسیتوز، یا در صورتی که جداسازی سرم از سلول‌های خون با تأخیر انجام شود

1- mammalian target of rapamycin

2- factitious

3- glycogen storage disease

4- Fanconi - Bickel syndrome

تشخیصی عبارتست از اندازه‌گیری موارد فوق و بررسی وجود تریاد ویل، طی یک حمله هیپوگلیسمی و پس از آن. از سوی دیگر، باید به خاطر داشت که، پایین بودن غلظت گلوکز پلاسما به تنهایی، در بیماری که نشانه‌های مربوطه را ندارد، احتمال بروز اشتباه آزمایشگاه را مطرح می‌کند (هیپوگلیسمی کاذب).

### تشخیصی مکانیسم بروز هیپوگلیسمی

در یک فرد مبتلا به هیپوگلیسمی اثبات شده، برای یافتن مکانیسم مسؤول هیپوگلیسمی غالباً می‌توان از شرح حال، معاینه فیزیکی، و اطلاعات آزمایشگاهی در دسترس استفاده کرد (جدول ۱-۴۲۰). داروها، به ویژه آنهایی که برای درمان دیابت به کار می‌روند یا الکل، می‌بایست اولین موردی باشند که مد نظر قرار می‌گیرند، حتی در صورتی که اطلاعاتی مبنی بر مصرف داروهای مرتبط ارائه نشده باشد، باید احتمال تجویز پنهانی، اتفاقی، یا بدخواهانه داروها را نیز در نظر داشت. سایر ملاحظات عبارتند از: شواهد ناخوشی‌های شدید و مرتبط، کمبودهای هورمونی (که شیوع کمتری دارند) و به ندرت، یک تومور غیر سلول تا که می‌توان مراحل تشخیصی آن را بی‌گیری کرد. اگر هیچ یک از این مکانیسم‌ها وجود نداشته باشد، در فردی که از سایر جهات به ظاهر سالم است، باید احتمال هیپرانسولینسم درونزاد را در نظر آورد و اندازه‌گیری‌های مربوطه و ارزیابی علایم را، در طی هایپوگلیسمی خودبخودی یا تحت شرایطی که ممکن است موجب هایپوگلیسمی شود، انجام داد.

### درمان اورژانسی.

درمان خوراکی با استفاده از قرصهای گلوکز یا مایعات حاوی گلوکز، شیرینی، و یا غذا، در صورتی که بیمار قادر و مایل به خوردن آنها باشد، مناسب است. دوز اولیه قابل قبول شامل ۲۰g گلوکز می‌باشد. در صورتی که بیمار نخواهد یا نتواند (به دلیل وجود نوروگلیکونی) کربوهیدراتها را از راه دهان مصرف کند، درمان از راه ورید ضروری است. گلوکز وریدی (۲۵g) باید تجویز شود و سپس با انفوزیون گلوکز تحت هدایت اندازه‌گیری پی در پی گلوکز پلاسما، ادامه یابد. در صورتی که امکان درمان وریدی وجود نداشته باشد،

رخ می‌دهد. این حالت در اثر افزایش فعالیت ناقل منوکر بوکسیلات ۱ در سلول‌های بتا موجب هیپرانسولینمی می‌شود.

### رویکرد به بیمار:

#### هیپوگلیسمی

علاوه بر تشخیص و اثبات وجود هیپوگلیسمی، و غالباً درمان سریع آن، تشخیص مکانیسم بروز هیپوگلیسمی برای انتخاب روش درمانی که از بروز هیپوگلیسمی مکرر جلوگیری کرده و یا لااقل تعداد دفعات آن را کاهش دهد، اهمیت زیادی دارد.

### تشخیصی و اثبات هیپوگلیسمی

شک به هیپوگلیسمی در صورتی مطرح می‌شود که علائم تیپیک آن وجود داشته باشند؛ همراه با کنفوزیون، تغییر سطح هوشیاری، یا تشنج مشاهده شود؛ و یا شرایط بالینی وجود داشته باشد که بدانیم هیپوگلیسمی در آن رخ می‌دهد. در صورت امکان قبل از تجویز گلوکز، ابتدا باید نمونه خون گرفته شود تا پایین بودن سطح گلوکز پلاسما تعیین گردد. برای اثبات دقیق هیپوگلیسمی باید تریاد ویل به صورت کامل وجود داشته باشد. بنابراین بهترین زمان برای اندازه‌گیری گلوکز پلاسما، زمان بروز یک حمله همراه با نشانه‌های هیپوگلیسمی می‌باشد. طبیعی بودن سطح گلوکز، هیپوگلیسمی را به عنوان علت نشانه‌ها رد می‌کند. پایین بودن سطح گلوکز، اثبات می‌کند که هیپوگلیسمی علت نشانه‌ها است، مشروط بر این که نشانه‌های مذکور پس از بالا آمدن سطح گلوکز برطرف شوند. هیپوگلیسمی مشخص نیست، اندازه‌گیری‌های مورد نیاز دیگر، در زمانی که سطح گلوکز هنوز پایین است و قبل از درمان، عبارتند از: انسولین پلاسما، پپتید C، پروانسولین و غلظت بتا هیدروکسی بوتیرات، و همچنین غربالگری از نظر فراورده‌های هایپوگلیسمی خوراکی در گردش خون، و ارزیابی علایم طی تجویز گلوکز و پس از افزایش سطح پلاسمایی گلوکز.

اگر سابقه هیپوگلیسمی قبلی وجود داشته باشد و نتوان مکانیسم واضحی برای توجیه آن پیدا کرد، راهکار



مشکلاتی به همراه دارد، ولی اختلال ممکن است خودبخود محدود گردد. در صورت شکست روشهای درمانی فوق، افزایش دفعات مصرف غذا و اجتناب از گرسنگی ضروری است. مصرف نشاسته نپخته ذرت در هنگام خواب، یا حتی انفوزیون شانه گلوکز به داخل معده ممکن است برای بعضی از بیماران ضرورت پیدا کند.

## اختلالات

۴۲۱

## متابولیسم

## لیپوپروتئین

Daniel J. Rader, Helen H. Hobbs

لیپوپروتئین‌ها ترکیباتی از لیپید و پروتئین هستند که وجود آنها برای نقل و انتقال کلسترول، تری‌گلیسریدها، و ویتامین‌های محلول در چربی ضروری است. در گذشته، تنها متخصصین چربی‌شناسی (لیپیدولوژی) به اختلالات لیپوپروتئین توجه نشان می‌دادند، ولی مشاهده اینکه درمان کاهنده لیپید می‌تواند کاهش قابل‌ملاحظه‌ای در عوارض بالینی بیماری قلبی - عروقی آترواسکلروتیک (ASCVD)<sup>۱</sup> ایجاد کند، تشخیص و درمان اختلالات لیپوپروتئین را به حوزه فعالیت متخصصین داخلی وارد کرده است. تعداد افرادی که می‌بایست تحت درمان کاهنده لیپید قرار گیرند به طور مداوم رو به افزایش است. بنابراین تشخیص و درمان مناسب اختلالات لیپوپروتئین اهمیت زیادی در پزشکی بالینی دارد. در این فصل فیزیولوژی طبیعی لیپوپروتئین، پاتوفیزیولوژی اختلالات متابولیسم لیپوپروتئین، تغذیه و سایر عوامل محیطی که بر متابولیسم لیپوپروتئین تأثیر می‌گذارند، و رویکردهای عملی به تشخیص و درمان این اختلالات مرور می‌شوند.

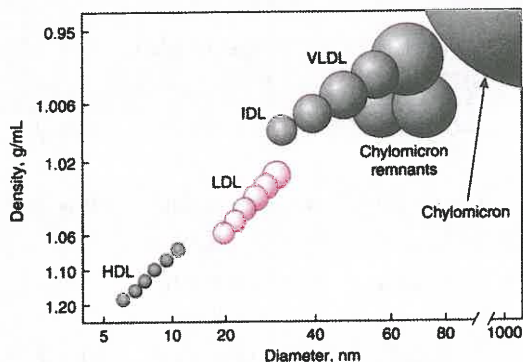
می‌توان از گلوکاگن زیرجلدی یا داخل عضلانی (۱/۰ میلی‌گرم در بزرگسالان) استفاده کرد، به‌ویژه در افراد مبتلا به دیابت شیرین نوع ۱. به علت اینکه گلوکاگن از طریق تحریک گلیکوکورتیز عمل می‌کند، تجویز آن به افرادی که ذخایر گلیکوزن آنها تخلیه شده است بی‌ثمر خواهد بود (مثل افراد مبتلا به هیپوگلیسمی ناشی از مصرف الکل). گلوکاگن همچنین ترشح انسولین را تحریک می‌کند و لذا در دیابت نوع ۲ فایده کمتری دارد. در هیپوگلیسمی ناشی از مصرف سولفونیل‌اوره‌ها، می‌توان از اکتروناید که آنالوگ سوماتواستاتین است برای مهار ترشح انسولین استفاده کرد. درمانهای فوق غلطت گلوکز پلاسما را تنها به‌صورت موقتی افزایش می‌دهند، بنابراین باید بیماران را تشویق کرد تا در اولین فرصت ممکن، خوردن غذا از راه دهان را شروع کنند تا ذخایر گلیکوزن تجدید گردند.

## جلوگیری از بروز مکرر هیپوگلیسمی

جلوگیری از بروز مکرر هیپوگلیسمی احتیاج به درک مکانیسم ایجادکننده آن دارد. مصرف داروهای مسئول ایجاد هیپوگلیسمی را می‌توان قطع کرد یا دوز آنها را کاهش داد. هیپوگلیسمی ناشی از مصرف سولفونیل‌اوره‌ها، ممکن است چند ساعت یا حتی چند روز ادامه پیدا کند. ناخوشیهای شدید زمینه‌ای را غالباً می‌توان درمان کرد. کورتیزول و هورمون رشد را در صورت کمبود آنها می‌توان جایگزین نمود. کاهش حجم تومور غیرسلول بتا با روشهای جراحی، پرتو درمانی، یا شیمی‌درمانی، می‌تواند هیپوگلیسمی را بهبود بخشد، گرچه ممکن است قادر به درمان تومور نباشد؛ تجویز گلوکوکورتیکوئیدها یا هورمون رشد به این بیماران نیز می‌تواند حملات هیپوگلیسمی را کاهش دهد. رزکسیون جراحی انسولینوما سبب بهبود قطعی آن می‌شود؛ در صورتی که رزکسیون تومور غیرممکن بوده و یا بیمار مبتلا به یک اختلال غیرتوموری سلولهای بتا باشد، درمان طبی با دیازوکساید یا اکترتوتید مفید خواهد بود. در بیماران اخیر ممکن است پانکراتکتومی نسبی لازم باشد. درمان هیپوگلیسمی خودایمنی (مثلاً با استفاده از یک گلوکوکورتیکوئید یا داروهای سرکوب کننده ایمنی)

براساس چگالی (دانسیته) نسبی به پنج دسته اصلی تقسیم می‌شوند (شکل ۱-۴۲۱ و جدول ۱-۴۲۱): کیلومیکرون‌ها، لیپوپروتئین‌های بسیار کم چگالی (VLDL)، لیپوپروتئین‌های با چگالی متوسط (IDL)، لیپوپروتئین‌های کم چگالی (LDL) و لیپوپروتئین‌های پرچگالی (HDL). هر دسته از لیپوپروتئین‌ها شامل خانواده‌ای از ذرات است که از لحاظ چگالی، اندازه، و ترکیب پروتئینی با یکدیگر متفاوت‌اند. چون چگالی لیپید از آب کمتر است، چگالی یک لیپوپروتئین عمدتاً براساس مقدار لیپید موجود در هر ذره معین می‌شود. کیلومیکرون‌ها ذراتی هستند که بیشترین لیپید را دارند و لذا کمترین چگالی را در بین ذرات لیپوپروتئینی به خود اختصاص داده‌اند. در حالی که HDL کمترین مقدار لیپید را دارا می‌باشد و در نتیجه پرچگال‌ترین ذره لیپوپروتئینی است. علاوه بر چگالی، ذرات لیپوپروتئین را می‌توان طبق اندازه آنها که از راه الکتروفورز روی ژل یا ارتعاش مغناطیسی هسته تعیین می‌شود، دسته‌بندی کرد. بین چگالی و اندازه ذرات، یک نسبت معکوس قوی وجود دارد به نحوی که بزرگترین ذرات (کیلومیکرون‌ها) شناورترین و کوچکترین ذرات (HDL) چگال‌ترین می‌باشند.

پروتئین‌های متصل به لیپوپروتئین‌ها را آپولیپوپروتئین می‌نامند؛ وجود آپولیپوپروتئین‌ها برای سرهم‌بندی، عملکرد، ساختمان و متابولیسم لیپوپروتئین‌ها لازم است (جدول ۲-۴۲۱). آپولیپوپروتئین‌ها آنزیم‌های مهم دخیل در متابولیسم لیپوپروتئین را فعال کرده و برای گیرنده‌های سطح سلول‌ها نقش لیگاند را ایفا می‌کنند. آپو B یک پروتئین بسیار بزرگ و پروتئین ساختمانی اصلی در کیلومیکرون‌ها، VLDL، IDL و LDL است؛ یک مولکول از آپو B خواه آپو B-48 (کیلومیکرون) یا آپو B-100 (VLDL، IDL و LDL) در روی هر یک از ذرات لیپوپروتئینی وجود دارد. کبد انسان آپو B-100 را می‌سازد، و روده آپو B-48 تولید می‌کند، که از همان ژن و به واسطه ویرایش mRNA به وجود می‌آید. ذرات HDL آپولیپوپروتئین‌های مختلفی دارند که دسته‌بندی این لیپوپروتئین را مشخص می‌کند که مهم‌ترین آن آپو A-I است که در کبد و روده ساخته می‌شود و عملاً روی همه ذرات HDL وجود دارد. آپو A-II از نظر فراوانی دومین آپولیپوپروتئین HDL است و تقریباً روی دوسوم ذرات HDL یافت می‌شود. آپو C-I و آپو C-II و آپو C-III در



**شکل ۱-۴۲۱ توزیع چگالی و اندازه دسته‌های اصلی ذرات لیپوپروتئینی.** لیپوپروتئین‌ها براساس چگالی و اندازه آنها طبقه‌بندی می‌شوند، که با یکدیگر نسبت معکوس دارند. VLDL، لیپوپروتئین بسیار کم چگالی؛ IDL، لیپوپروتئین با چگالی متوسط؛ LDL، لیپوپروتئین کم چگالی؛ HDL، لیپوپروتئین پرچگالی.

## متابولیسم لیپوپروتئین

### طبقه‌بندی و ترکیب لیپوپروتئین‌ها

لیپوپروتئین‌ها مجموعه‌های ماکرومولکولی بزرگی هستند که از لیپید و پروتئین تشکیل شده و انتقال لیپیدهای با حالیت ضعیف (عمدتاً تری‌گلیسریدها، کلسترول، و ویتامین‌های محلول در چربی) را از طریق مایعات بدن (پلاسما، مایع بینابینی، و لنف) به بافتها و از بافتها انجام می‌دهند. لیپوپروتئین‌ها در جذب کلسترول، اسیدهای چرب با زنجیره بلند، و ویتامین‌های محلول در چربی موجود در رژیم غذایی؛ در انتقال تری‌گلیسریدها، کلسترول، و ویتامین‌های محلول در چربی از کبد به بافتهای محیطی؛ و در انتقال کلسترول از بافتهای محیطی به کبد و روده، نقش بسیار مهم و اساسی برعهده دارند.

لیپوپروتئین‌ها دارای یک هسته مرکزی از جنس لیپیدهای هیدروفوب (تری‌گلیسریدها و استرهای کلستریل) هستند و به‌وسیله لیپیدهای آب‌دوست (فسفولیپیدها، کلسترول غیراستریفیه) و پروتئین‌هایی احاطه شده‌اند که با مایعات بدن بر هم کنش دارند. (این پروتئین‌ها، آپولیپوپروتئین نامیده می‌شوند). لیپوپروتئین‌های پلاسما

دسته‌های اصلی لیپوپروتئین‌ها					جدول ۱-۴۲۱
لیپوپروتئین	چگالی، a g/mL	اندازه، b nm	تحرك در الکتروفورز <sup>c</sup>	آپولیپوپروتئین‌ها سایر	سایر اجزاء تشکیل‌دهنده
کیلو میکرونها	۰٫۹۳۰	۷۵-۱۲۰۰	مبدأ	آپو B-48	C-I, C-II, C-III, A-V, E, استرهای رتینیل
بقایای کیلو- میکرون	۰٫۹۳۰-۱٫۰۰۶	۳۰-۸۰	pre- $\beta$ آهسته	آپو B-48	C-I, C-II, C-III, A-V, E, استرهای رتینیل
VLDL	۰٫۹۳۰-۱٫۰۰۶	۳۰-۸۰	pre- $\beta$	آپو B-100	C-I, C-II, C-III, A-V, E, ویتامین E
IDL	۱٫۰۰۶-۱٫۰۱۹	۲۵-۳۵	pre- $\beta$ آهسته	آپو B-100	C-I, C-II, C-III, E, ویتامین E
LDL	۱٫۰۱۹-۱٫۰۶۳	۱۸-۲۵	$\beta$	آپو B-100	ویتامین E
HDL	۱٫۰۶۳-۱٫۲۱۰	۵-۱۲	$\alpha$	آپو A-I	C-I, C-II, C-III, A-IV, A-V, E, CETP, LCAT, paroxonase
Lp(a)	۱٫۰۵۰-۱٫۱۲۰	۲۵	pre- $\beta$	آپو B-100	Apo(a) فسفولیپیدهای اکسیدشده

a. چگالی ذرات به وسیله اولتراسانتیفوز تعیین می‌شود.

b. اندازه ذرات به وسیله الکتروفورز روی ژل اندازه گیری می‌شود.

c. تحرك الکتروفورزی ذرات در الکتروفورز روی ژل آگار نمایانگر اندازه و بار سطحی ذرات است.  $\beta$  نشان دهنده موقعیت LDL و  $\alpha$  نشان دهنده موقعیت HDL است.

توجه: همه دسته‌های لیپوپروتئینی حاوی درجات متفاوتی از فسفولیپیدها، کلسترول استریفیه و غیراستریفیه، و تری‌گلیسریدها هستند.

**اختصارات:** CETP، پروتئین انتقال دهنده کلسترل استر؛ HDL، لیپوپروتئین با چگالی بالا؛ IDL، لیپوپروتئین با چگالی متوسط؛ LCAT، لسیتین - کلسترول آسیل ترانسفراز؛ LDL، لیپوپروتئین با چگالی کم؛ Lp(a)، لیپوپروتئین A؛ VLDL، لیپوپروتئین با چگالی بسیار کم.

آپولیپوپروتئین‌های اصلی			جدول ۲-۴۲۱
آپولیپوپروتئین	منبع عمده	لیپوپروتئین همراه	عملکرد
آپو A-I	روده، کبد	HDL، کیلومیکرون‌ها	پروتئین ساختمانی برای HDL :LCAT را فعال می‌کند
آپو A-II	کبد	HDL، کیلومیکرون‌ها	پروتئین ساختمانی برای HDL
آپو A-IV	روده، کبد	HDL، کیلومیکرون‌ها	نامعلوم
آپو A-V	کبد	VLDL، کیلومیکرون‌ها	تقویت لیپولیز تری‌گلیسرید با واسطه LPL
آپو B-48	روده	کیلومیکرون‌ها، بقایای کیلومیکرون‌ها	پروتئین ساختمانی برای کیلومیکرون‌ها
آپو B-100	کبد	VLDL ،IDL ،LDL ،Lp(a)	پروتئین ساختمانی برای VLDL ،IDL ،LDL ، Lp(a)؛ لیگاند برای اتصال به گیرنده LDL
آپو C-I	کبد	کیلومیکرون‌ها، VLDL ،HDL	نامعلوم
آپو C-II	کبد	کیلومیکرون‌ها، VLDL ،HDL	کوفاکتور برای LPL
آپو C-III	کبد، روده	کیلومیکرون‌ها، VLDL ،HDL	مهار فعالیت LPL و اتصال لیپوپروتئین به گیرنده‌ها
آپو E	کبد	بقایای کیلومیکرون، IDL ،HDL	لیگاند برای اتصال به گیرنده LDL و دیگر گیرنده‌ها
آپو (a)	کبد	Lp(a)	نامعلوم

**اختصارات:** HDL، لیپوپروتئین با چگالی بالا؛ IDL، لیپوپروتئین با چگالی متوسط؛ LCAT، لسیتین - کلسترول آسیل ترانسفراز؛ LDL، لیپوپروتئین با چگالی کم؛ Lp(a)،

لیپوپروتئین A؛ LPL، لیپوپروتئین لیپاز؛ VLDL، لیپوپروتئین با چگالی بسیار کم.



سلول‌های چربی محاور جذب شده و سپس یا اکسید می‌شوند تا انرژی تولید کنند، و یا مجدداً استریفیه شده و به صورت تری‌گلیسرید ذخیره می‌گردند. قسمتی از اسیدهای چرب آزاد رها شده، قبل از ورود به سلول‌ها به آلبومین متصل می‌شوند و به سایر بافتها (مخصوصاً کبد) منتقل می‌گردند. ذره کیلومیکرون با ادامه هیدرولیز هسته آب‌گریز آن، و انتقال آپولیوپروتئین‌ها و لیپیدهای آب‌دوست سطح آن (کلسترول و فسفولیپیدها) به HDL به شکل پیش‌برونده‌ای کوچک‌تر شده و بقایای کیلومیکرون<sup>۳</sup> را به وجود می‌آورد.

بقایای کیلومیکرون به سرعت از گردش خون خارج می‌شوند و این عمل به‌وسیله کبد و طی فرایندی انجام می‌شود که به آپو E نیاز دارد؛ آپو E به صورت لیگاندی برای گیرنده‌های کبدی عمل می‌کند. به این ترتیب، پس از ۱۲ ساعت ناشتایی مقدار کیلومیکرون یا بقایای کیلومیکرون موجود در خون ناچیز بوده یا اصولاً وجود ندارد، مگر در بیمارانی که به اختلالات مشخصی از متابولیسم لیپوپروتئین مبتلا باشند.

### انتقال لیپیدهای کبدی توسط VLDL و LDL

یک نقش کلیدی لیپوپروتئین‌ها، انتقال لیپیدهای کبدی از کبد به بافتهای محیطی است (شکل ۲-۴۲۱). ذرات VLDL از نظر ترکیب پروتئینی به کیلومیکرون‌ها شبیهند ولی به جای آپو B-48 حاوی آپو B-100 هستند و نسبت کلسترول به تری‌گلیسرید در آنها بالاتر است (تقریباً ۱mg کلسترول به ازای هر ۵mg تری‌گلیسرید). تری‌گلیسریدهای VLDL عمدتاً از استری شدن اسیدهای چرب با زنجیره طولانی در کبد به دست می‌آیند. بسته‌بندی تری‌گلیسریدهای کبدی با سایر اجزای اصلی ذرات نوظهور VLDL (آپو B-100، استرهای کلسترل، فسفولیپیدها، و ویتامین E) مستلزم فعالیت آنزیمی پروتئین انتقال میکروزومی تری‌گلیسرید<sup>۴</sup> (MTP) است. پس از ترشح به داخل پلاسما، VLDL نسخه‌های متعددی از آپو E و آپولیوپروتئین‌های گروه C را از طریق انتقال از HDL کسب می‌کند. همانند کیلومیکرون‌ها، تری‌گلیسریدهای VLDL نیز به‌وسیله LPL و مخصوصاً در

متابولیسم لیپوپروتئین‌های غنی از تری‌گلیسرید، شرکت می‌کنند. آپو E نیز در متابولیسم و پاکسازی ذرات غنی از تری‌گلیسرید نقش بسیار مهمی بازی می‌کند. به استثنای آپو B، اکثر لیپوپروتئین‌ها در خون فعالانه بین ذرات لیپوپروتئین جابجا می‌شوند. آپوپروتئین (a). [آپو (a)]، آپولیوپروتئین خاصی است که بعداً مورد بررسی بیشتری قرار می‌گیرد.

### انتقال لیپیدهای رژیم غذایی از روده توسط کیلومیکرون‌ها

یکی از نقش‌های حساس لیپوپروتئین‌ها، انتقال کارآمد لیپیدهای غذایی از روده به بافتهاست که برای تأمین انرژی یا ذخیره‌سازی و متابولیزه کردن لیپیدها به اسیدهای چرب نیاز دارند (شکل ۲-۴۲۱). تری‌گلیسریدهای رژیم غذایی به‌وسیله لیپازهای داخل مجرای روده هیدرولیز می‌شوند و به‌وسیله اسیدهای صفراوی به‌صورت امولسیون درآمده و میسل‌هایی را تشکیل می‌دهند. کلسترول، اسیدهای چرب، و ویتامین‌های محلول در چربی موجود در رژیم غذایی، در قسمت پروگزیمال روده باریک جذب می‌شوند. کلسترول و رتینول در انتروسیته‌ها استریفیه می‌شوند (با اضافه کردن یک اسید چرب) و به ترتیب به استرهای کلسترل و استرهای رتینیل تبدیل می‌گردند. اسیدهای چرب با زنجیره بلندتر (>۱۲ کربن) در تری‌گلیسریدها جای می‌گیرند و همراه با آپو B-48، استرهای کلسترل، استرهای رتینیل، فسفولیپیدها، و کلسترول بسته‌بندی شده و کیلومیکرون‌ها را تشکیل می‌دهند. کیلومیکرون‌های نوظهور به داخل لنف روده ترشح می‌شوند و سپس از طریق قنات صدری<sup>۱</sup>، مستقیماً وارد گردش خون سیستمیک می‌گردند، و در آنجا قبل از رسیدن به کبد، به‌وسیله بافتهای محیطی دستخوش تغییرات گسترده‌ای می‌شوند. ذرات کیلومیکرون با لیپوپروتئین لیپاز (LPL) برخورد می‌کنند؛ این آنزیم به پروتئین متصل به گلیکوزیل فسفاتیدیل اینوزیتول<sup>۲</sup> (GPIHBP1) پروتئوگلیکانهایی متصل است که در سطوح اندوتلیال مویرگی بافت چربی، قلب، و عضله اسکلتی قرار دارند (شکل ۲-۴۲۱). تری‌گلیسریدهای موجود در کیلومیکرون‌ها به‌وسیله LPL هیدرولیز می‌شوند و اسیدهای چرب آزاد را رها می‌کنند؛ آپو C-II که از HDL به کیلومیکرون‌های در گردش منتقل می‌شود، در این واکنش به‌صورت کوفاکتور LPL عمل می‌کند. اسیدهای چرب آزاد رها شده به‌وسیله میوسیتها یا

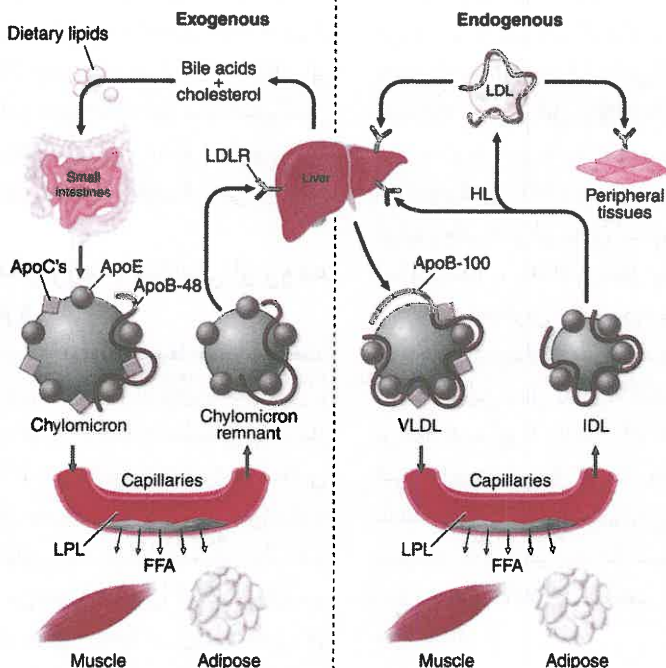
1- thoracic duct

2- Glycosylphosphatidylinositol-anchored protein

3- chylomicron remnants

4- microsomal triglyceride transfer protein





**شکل ۲-۴۲۱ مسیرهای متابولیک برونزاد و درونزاد لیپوپروتئین.** مسیر برونزاد، لیپیدهای رژیم غذایی را به بافت‌های محیطی بدن و به کبد منتقل می‌کند. مسیر درونزاد، لیپیدهای کبدی را به بافت‌های محیطی بدن منتقل می‌کند. LPL، لیپوپروتئین لیپاز؛ FFA، اسیدهای چرب آزاد؛ LDLR، گیرنده لیپوپروتئین کم‌چگالی، HL، لیپاز کبدی.

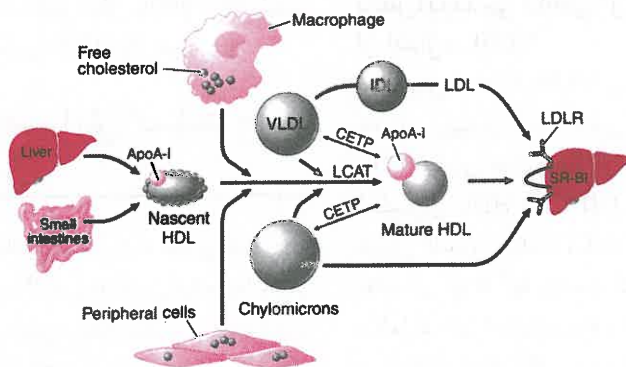
کبد ساخته می‌شود و از طریق یک پیوند دی‌سولفید به آپو B-100 متصل می‌گردد. محل اصلی پاکسازی Lp(a)، کبد است، ولی مسیر برداشت آن ناشناخته است.

### متابولیسم HDL و انتقال معکوس کلسترول

همه سلول‌های هسته‌دار کلسترول را سنتز می‌کنند، ولی فقط سلول‌های کبدی و انتروسیته‌ها می‌توانند به شکل مؤثری کلسترول را از طریق ترشح به داخل صفرا یا مجرای روده از بدن خارج نمایند. در کبد، کلسترول، یا مستقیماً و یا پس از تبدیل شدن به اسیدهای صفراوی، به داخل صفرا ترشح می‌شود. در سلول‌های محیطی، کلسترول از طریق یک فرایند به نام انتقال معکوس کلسترول که توسط HDL تسهیل می‌گردد، از غشای پلاسمایی سلول‌های محیطی به کبد و روده منتقل می‌شود (شکل ۳-۴۲۱).

عضلات، قلب و بافت چربی، هیدرولیز می‌شوند. پس از جدا شدن بقایای VLDL از LPL، آنها را IDL می‌نامند، که حاوی مقادیر تقریباً مشابهی از کلسترول و تری‌گلیسرید هستند. کبد تقریباً ۴۰ تا ۶۰٪ IDL را از طریق اندوسیتوز با واسطه گیرنده LDL و با اتصال به آپو E حذف می‌کند. مابقی IDL به‌وسیله لیپاز کبدی (HL) تغییر شکل یافته و به LDL تبدیل می‌شود؛ در این فرایند، تری‌گلیسریدها و فسفولیپیدهای موجود در این ذرات هیدرولیز می‌شود و تمام آپولیپوپروتئین‌ها به‌غیر از آپو B-100 به سایر لیپوپروتئین‌ها منتقل می‌گردند. تقریباً ۷۰٪ LDL موجود در گردش خون به روش مشابه IDL در کبد پاکسازی می‌شود، با این تفاوت که به جای آپو E، آپو B به گیرنده LDL متصل می‌شود.

لیپوپروتئین (a) [Lp(a)] از نظر ترکیب پروتئین و لیپید مشابه LDL است، ولی یک پروتئین اضافی در آن وجود دارد که آپولیپوپروتئین [apo(a)] (a) نامیده می‌شود. آپو (a) در



**شکل ۳-۴۲۱** متابولیسم HDL و انتقال معکوس کلسترول. این مسیر، کلسترول اضافی را از محیط بدن به کبد برمی گرداند تا در صفرا ترشح شود. کبد و روده، HDL نوظهور تولید می کنند. کلسترول آزاد از ماکروفاژها و سایر سلولهای محیطی، گرفته و به وسیله LCAT استریفیه می شود و HDL کامل را تشکیل می دهد. کلسترول HDL می تواند در کبد از طریق SR-BI (گیرنده رباینده دسته BI) به صورت انتخابی برداشت شود. به گونه ای دیگر، استر کلسترل HDL می تواند به وسیله CETP از HDL به VLDL و کیلومیکرونها منتقل و سپس به وسیله کبد برداشت شوند. LCAT، لسیتین کلسترول آسیل ترانسفراز؛ CETP، پروتئین ناقل استر کلسترل؛ LDLR، گیرنده لیپوپروتئین کم چگالی.

(CETP) انجام می شود. سپس استرهای کلسترل از طریق اندوسیتوز با واسطه گیرنده LDL از گردش خون خارج می شوند. کلسترول HDL همچنین می تواند مستقیماً به وسیله سلولهای کبدی برداشت شود؛ این عمل از طریق گیرنده رباینده دسته BI<sup>۳</sup> (SR-BI) صورت می گیرد که یک گیرنده سطح سلول است و وسیله انتقال انتخابی لیپیدها به سلولها را فراهم می کند.

ذرات HDL در پلاسما، تحت تأثیر انواع مختلفی از لیپازها و پروتئینهای ناقل لیپید، دستخوش تغییر شکل گسترده ای می شوند. پروتئین ناقل فسفولیپید<sup>۴</sup> (PLTP)، فسفولیپیدها را از سایر لیپوپروتئینها به HDL منتقل کرده یا در بین ذرات مختلف خانواده HDL جابجا می کند. پس از تبادل لیپید با واسطه CETP و PLTP، HDL غنی شده از تری گلیسرید به پیش ماده بسیار بهتری برای HL تبدیل می شود که تری گلیسریدها و فسفولیپیدها را هیدرولیز می کند و ذرات HDL کوچکتری به وجود می آورد. آنزیم مرتبط دیگری موسوم به لیپاز اندوتلیومی، فسفولیپیدهای HDL را هیدرولیز می کند، و ذرات HDL کوچکتری بوجود می آورد که

ذرات نوظهور HDL به وسیله روده و کبد ساخته می شوند. آپو A-I تازه ترشح شده، به سرعت فسفولیپیدها و کلسترول استریفیه نشده را از محل ساخته شدنش (روده یا کبد) کسب می کند. این روند به وسیله یک پروتئین غشایی موسوم به ABCA1<sup>۱</sup> پیش برده می شود. این فرآیند به تشکیل ذرات دیسک مانند HDL منجر می شود. ذرات HDL سپس کلسترول استری نشده بیشتری را از سلولها یا لیپوپروتئینهای در گردش جذب می کنند. درون ذرات HDL، کلسترول به وسیله لسیتین کلسترول استیل ترانسفراز (LCAT) استری می شود و به این ترتیب استر کلسترل آبگریز بیشتری به قسمت مرکزی ذره HDL رانده می شود. LCAT یک آنزیم پلاسمایی مرتبط با HDL است. همچنان که HDL استر کلسترل بیشتری به دست می آورد، شکل کرووی تری پیدا می کند و آپولیپوپروتئینها و لیپیدهای بیشتری از سطح کیلومیکرونها و VLDL در حین لیپولیز به این ذرات انتقال پیدا می کنند.

کلسترول HDL به وسیله یک مسیر غیرمستقیم و یک مسیر مستقیم به سلولهای کبدی انتقال پیدا می کند. استرهای کلسترل HDL به لیپوپروتئینهای حاوی آپو B منتقل می شوند و در عوض تری گلیسرید جای آنها را می گیرد؛ این تبادل به وسیله پروتئین ناقل استر کلسترل<sup>۲</sup>

1- ATP - binding cassette protein A1  
2- cholesteryl ester transfer protein  
3- scavenger receptor class BI  
4- phospholipid transfer protein

## دیس لیپیدی ناشی از ترشح کبدی بیش از اندازه VLDL

تولید بیش از اندازه VLDL توسط کبد، یکی از شایعترین علل دیس لیپیدی است. کسانی که دچار تولید بیش از اندازه VLDL کبدی هستند، معمولاً تری گلیسرید ناشتای بالا، کلسترول HDL (HDL-C) پایین و مقادیر متغیری از افزایش کلسترول LDL (LDL-C) دارند. اما معمولاً سطح پلاسمایی آپو B آنها بالاست. گروهی از سایر عوامل خطر متابولیک نیز اغلب همراه با تولید زیاد VLDL یافت می شوند، از جمله چاقی، عدم تحمل گلوکز، مقاومت به انسولین، و افزایش فشار خون (موسوم به سندرم متابولیک، **فصل ۴۲۲**). برخی از عوامل اصلی که ترشح VLDL کبدی را به جلو می برند عبارتند از چاقی، مقاومت به انسولین، رژیم غذایی پر کربوهیدرات، مصرف الکل، استروژن های برون زاد، و استعداد ژنتیکی.

**علل ثانویه تولید بیش از اندازه VLDL. رژیم غذایی پر کربوهیدرات** کربوهیدرات های غذا در کبد به اسیدهای چرب تبدیل می شوند. تعدادی از این اسیدهای چرب تازه سنتز شده، استری می شوند و تری گلیسریدها (TG) را می سازند و به عنوان جزء تشکیل دهنده VLDL، ترشح می شوند. بنابراین، مصرف زیاد کالری به صورت کربوهیدرات که در جوامع غربی شایع است، منجر به افزایش ترشح VLDL-TG کبدی می گردد.

**الکل** مصرف مداوم الکل، اکسیداسیون کبدی اسیدهای چرب را مهار می کند و در نتیجه سنتز کبدی TG و ترشح VLDL را افزایش می دهد. مصرف مداوم الکل، همچنین، سطح پلاسمایی HDL-C را بالا می برد که این موضوع باید در بیمارانی که به شکل غیر معمول، تلفیقی از TG بالا و HDL-C بالا دارند، مورد ملاحظه قرار گیرد.

**چاقی و مقاومت به انسولین (فصل ۴۱۶ و ۴۱۷ را هم ببینید)** چاقی و مقاومت به انسولین، به شکل شایعی با دیس لیپیدی همراه هستند؛ این دیس لیپیدی با افزایش سطح پلاسمایی TG، HDL-C، پایین، مقادیر متغیری از LDL-C، و افزایش میزان LDL کم چگالی مشخص می شود. زیاد شدن توده چربی و کاهش همزمان حساسیت به انسولین ناشی از چاقی،

سریرتر کاتابولیزه می شوند. تغییر شکل HDL، بر متابولیسم، عملکرد، و غلظت پلاسمایی HDL مؤثر است.

## اختلالات افزایش کلسترول و تری گلیسرید

«دیس لیپیدی» اصطلاحی است که برای اختلالات متابولیسم لیپوپروتئین، به کار می رود. دیس لیپیدی ها از نظر بالینی عموماً با افزایش سطح پلاسمایی کلسترول، تری گلیسرید، یا هر دو مشخص می شود که با درجاتی از کاهش سطح کلسترول HDL همراه است. از آنجایی که اندازه گیری لیپید پلاسما به طور شایع پایش می شود (به بحث های بعدی توجه کنید)، دیس لیپیدی در طب بالینی زیاد دیده می شود. بخش عمده ای از بیماران مبتلا به دیس لیپیدی، ترکیبی از استعداد ژنتیکی (اغلب چند ژنی) و عوامل محیطی (سبک زندگی، شرایط طبی، یا دارو) را با خود دارند. بیشتر بیماران دارای دیس لیپیدی - ولی نه همه آنها - در معرض خطر بالای بیماری قلبی - عروقی - آترواسکلروتیک (ASCVD) قرار دارند؛ همین امر دلیل اصلی برای اقدام به تشخیص بیماری است، زیرا مداخله پزشکی می تواند این خطر را کاهش دهد. به علاوه، بیمارانی که دارای سطوح افزایش یافته تری گلیسرید هستند، ممکن است در معرض خطر پانکراتیت حاد قرار گیرند و برای کاهش این خطر، نیازمند مداخله پزشکی هستند.

اگرچه ظاهراً پروتئین روی متابولیسم لیپوپروتئین اثر می گذارند و ممکن است با تعامل با یکدیگر موجب دیس لیپیدی در یک بیمار مشخص شوند، تعداد محدودی از «وقایع برجسته» متمایز از هم هستند که متابولیسم لیپوپروتئین را تنظیم می کنند. این وقایع عبارتند از: (۱) سرهم کردن و ترشح VLDL غنی از تری گلیسرید توسط کبد؛ (۲) لیپولیز لیپوپروتئین های غنی از تری گلیسرید توسط LPL؛ (۳) برداشت لیپوپروتئین های حاوی آپو B با واسطه گیرنده توسط کبد، (۴) متابولیسم سلولی کلسترول در سلول کبدی و انتروسیست؛ و (۵) جابجایی فاقد واکنش لیپید و هیدرولیز فسفولیپید در پلاسما. مباحث آینده، بر روی این وقایع برجسته تنظیم کننده، متمرکز خواهد بود و نشان خواهد داد که در موارد متعددی این وقایع با یکدیگر، بر هم کنش دارند و همدیگر را تحت تاثیر قرار می دهند.

آنها، احتمالاً از طریق برهم‌کنش با رژیم غذایی و سایر عوامل محیطی در افزایش تولید VLDL مشارکت دارند. هیپرلیپیدمی مرکب خانوادگی شناخته شده‌ترین بیماری ژنتیکی است که با تولید بیش از حد VLDL همراه است.

هیپرلیپیدمی مرکب خانوادگی<sup>۱</sup> (FCHL) این بیماری عموماً با افزایش متوسط تری‌گلیسریدها (VLDL) و LDL-C و پلاسما (از جمله LDL کم چگالی) و کاهش سطح HDL-C پلاسما مشخص می‌شود. این وضعیت که یک عامل مهم در ابتلای زودرس به بیماری کرونری قلب (CHD) محسوب می‌شود، در حدود ۱ نفر از هر ۱۰۰ تا ۲۰۰ نفر را درگیر می‌کند. قریب به ۲۰٪ از افرادی که قبل از ۶۰ سالگی به CHD دچار می‌شوند، به FCHL مبتلا هستند. این بیماری می‌تواند در کودکی تظاهر کند ولی معمولاً تا قبل از بلوغ به صورت کامل نمایان نمی‌شود. این بیماری در خانواده‌ها تجمع می‌یابد و اعضای مبتلای خانواده نوعاً یکی از این سه فنوتیپ را دارند: (۱) افزایش LDL-C پلاسما، (۲) افزایش تری‌گلیسریدهای پلاسما به دلیل افزایش VLDL، یا (۳) افزایش توأم LDL-C و تری‌گلیسرید پلاسما. الگوی لیپوپروتئینی بیماری می‌تواند در یک فرد با گذشت زمان از یک فنوتیپ به فنوتیپ دیگر تغییر کند و ممکن است به عواملی نظیر رژیم غذایی، ورزش، وزن و حساسیت به انسولین وابسته باشد. در بیماران مبتلا به FCHL سطح پلاسمایی آپو B تقریباً همیشه افزایش قابل‌ملاحظه‌ای نشان می‌دهد. سطح آپو B نسبت به سطح LDL-C پلاسما به شکل نامتناسبی بالا است که نشانگر وجود ذرات کوچک و متراکم LDL است که وجه مشخصه این سندرم به شمار می‌روند.

افراد مبتلا به FCHL عموماً دارای نقص متابولیک مشابه، یعنی تولید بیش از حد VLDL توسط کبد هستند. سبب‌شناسی مولکولی FCHL هنوز به درستی معلوم نشده است و یک ژن واحد نیز که جهش در آن موجب بیماری شود، تاکنون شناسایی نشده است. این احتمال وجود دارد که نقص در ترکیبی از ژنها می‌تواند چنین وضعیتی را ایجاد نماید و لذا پیشنهاد شده است که شاید هیپرلیپیدمی مرکب چند ژنی، نام مناسب‌تری برای این بیماری باشد.

وجود یک دیس‌لیپیدمی مختلط (سطح تری‌گلیسرید

تأثیرات متعددی بر متابولیسم لیپید می‌گذارند که یکی از اصلی‌ترین آنها، تولید بیش از اندازه VLDL کبدی است. بافت چربی افزایش یافته و نسبت به انسولین مقاوم است؛ لذا تری‌گلیسرید بیشتری از آن به کبد منتقل می‌شود. این اسیدهای چرب در سلول‌های کبدی مجدداً استری شده و TG می‌سازند. TG ساخته شده درون VLDL بسته‌بندی می‌شود و به درون گردش خون ترشح می‌شود. به علاوه، افزایش سطح انسولین، سنتز اسیدهای چرب افزایش یافته را در کبد، تشدید می‌کند. در بیماران مقاوم به انسولین که به سمت دیابت قندی نوع ۲ پیش می‌روند، دیس‌لیپیدمی شایع است، حتی در زمانی که بیمار تحت کنترل نسبتاً خوب قند خون است. علاوه بر افزایش تولید VLDL، مقاومت به انسولین، همچنین می‌تواند منجر به کاهش فعالیت LPL شود که نتیجه آن کاهش کاتابولیسم کیلومیکرون‌ها و VLDL و وخامت بیشتر هیپرتری‌گلیسریدمی است (به بحث‌های بعدی توجه کنید).

**سندرم نفروتیک (فصل ۳۳۵ را هم ببینید)** سندرم نفروتیک، یک علت کلاسیک برای تولید بیش از اندازه VLDL است. مکانیسم مولکولی برای تولید زیاد VLDL به خوبی شناخته شده است اما این موضوع به تأثیرات هیپوآلبومینمی نسبت داده شده است به طوری که منجر به افزایش سنتز پروتئین کبدی می‌شود. درمان موثر بیماری کلیوی زمینه‌ای، غالباً وضعیت لیپید بیمار را به حال طبیعی برمی‌گرداند، اما بیشتر بیمارانی که دچار سندرم نفروتیک مزمن هستند، نیازمند درمان با داروی کاهنده لیپید می‌باشند.

**سندرم کوشینگ (فصل ۴۰۶ را هم ببینید)** افزایش درون‌زاد یا برون‌زاد گلوکوکورتیکوئید با افزایش سنتز و ترشح VLDL و هیپرتری‌گلیسریدمی همراه است. بیماران مبتلا به سندرم کوشینگ به طور شایع دچار دیس‌لیپیدمی هستند که با هیپرتری‌گلیسریدمی و HDL-C پایین مشخص می‌شود، گرچه ممکن است افزایش سطح پلاسمایی LDL-C هم دیده شود.

**علل اولیه (ژنتیکی) تولید بیش از اندازه VLDL**  
تنوع ژنتیکی، بر روی تولید کبدی VLDL تأثیرگذار است. ژن‌هایی شناسایی شده‌اند که گونه‌های شایع و کمتر شایع



درمان بالینی آن می‌تواند مشکل باشد. بیماران مبتلا به لیپودسترونی موضعی در معرض خطر بالای بیمار آترواسکلروز عروقی قرار دارند و بنابراین لازم است دیس‌لیپیدی آنها به صورت تهاجمی با استاتین‌ها و در صورت نیاز سایر درمان‌های کاهنده لیپید، درمان شود.

### دیس‌لیپیدی به علت اختلال در لیپولیز لیپوپروتئین‌های غنی از تری‌گلیسرید

اختلال در لیپولیز تری‌گلیسریدها در لیپوپروتئین‌های غنی از تری‌گلیسرید نیز به طور شایع، در ایجاد دیس‌لیپیدی سهم دارند. همانگونه که در بالا اشاره شد، LPL آنزیم کلیدی مسئول هیدرولیز تری‌گلیسریدها در کیلومیکرون‌ها و VLDL است. LPL در سلول‌های چربی، ماهیچه‌ای و سلول‌های ماهیچه قلب ساخته و به فضای خارج سلولی ریخته می‌شوند. LPL سپس به وسیله GPIIb/IIIa از سطح زیر اندوتلیالی به سطح اندوتلیال عروقی منتقل می‌شود. LPL در ماکروفاژها هم ساخته می‌شود. بیماران مبتلا به اختلال در عملکرد LPL، چه ثانویه و چه در اثر بیماری ژنتیک اولیه، دارای تری‌گلیسریدهای ناشتای بالا و سطوح پایین HDL-C هستند که معمولاً LDL-C یا آپو B افزایش نیافته است. مقاومت به انسولین، در کنار اینکه می‌تواند موجب تولید فراوان VLDL شود، همچنین می‌تواند باعث اختلال در عملکرد LPL و لیپولیز گردد. شماری از گونه‌های شایع و ناشایع ژنتیکی که روی عملکرد LPL تأثیرگذار هستند، و همچنین اختلالات تک‌ژنی با الگوی وراثت مندلی که فعالیت LPL را کم می‌کنند شرح داده شده‌اند (جدول ۳-۴۲۱).

### علل ثانویه اختلال در لیپولیز، لیپوپروتئین‌های غنی از تری‌گلیسرید. چاقی و مقاومت به انسولین

(فصل‌های ۴۱۵، ۴۱۶ و ۴۱۷ را هم ببینید) انسولین گزارش شده است که چاقی، مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲، علاوه بر اینکه موجب تولید بیش از اندازه VLDL کبدی می‌شوند، می‌توانند با درجاتی از کاهش فعالیت LPL مرتبط باشند. این ارتباط تا حدی می‌تواند ناشی از اثرات مقاومت بافتی به انسولین باشد، چرا که به کاهش نسخه‌برداری LPL در ماهیچه اسکلتی و بافت چربی منجر می‌شود؛ دلیل دیگر آن می‌تواند افزایش تولید آپو C-III (مهارکننده LPL) توسط

پلاسما بین ۲۰۰-۶۰۰ mg/dL و سطح کلسترول تام بین ۲۰۰-۴۰۰ mg/dL، معمولاً همراه با سطح HDL-C کمتر از ۴۰ mg/dL در مردان و یا کمتر از ۵۰ mg/dL در زنان و سابقه خانوادگی هیپرلیپیدی مختلط و/یا CHD زودرس قویاً تشخیص FCHL را مطرح می‌کند. افراد مبتلا به این فنوتیپ را باید به صورت تهاجمی درمان کرد چون خطر بروز زودرس بیماری کرونری قلب در این افراد بسیار زیاد است. کاهش دریافت کربوهیدرات‌های ساده از رژیم غذایی، ورزش‌های هوازی، و کاهش وزن اثرات مفیدی بر الگوی لیپید دارند. بیماران مبتلا به دیابت را باید به صورت تهاجمی درمان کرد تا کنترل گلوکز خون آنها حفظ شود. اکثر بیماران مبتلا به FCHL به درمان با داروهای کاهنده لیپید (که با استاتین‌ها آغاز می‌شود) احتیاج دارند تا سطح لیپوپروتئین‌های آنها کاهش پیدا کند و خطر بیماری قلبی عروقی کم شود.

لیپودسترونی لیپودسترونی به وضعیتی گفته می‌شود که در آن ساخته شدن بافت چربی - عموماً یا در برخی محل‌های احتباس چربی - مختل می‌شود. لیپودسترونی‌ها غالباً با مقاومت به انسولین و افزایش سطح پلاسمایی VLDL و کیلومیکرون‌ها همراه هستند که علت آن زیاد شدن سنتز اسیدهای چرب و تولید VLDL و همچنین کاهش کلیانس ذرات غنی از تری‌گلیسرید است. کنترل این بیماری می‌تواند با مشکلاتی همراه باشد. بیماران مبتلا به لیپودسترونی ژنرالیزه مادرزادی بسیار نادرند. این بیماران به صورت کامل فاقد چربی زیرپوستی هستند و دچار مقاومت شدید به انسولین و کمبود لپتین و نیز تجمع تری‌گلیسریدها در بافت‌های گوناگون از جمله کبد می‌باشند. برخی از بیماران مبتلا به لیپودسترونی ژنرالیزه، با تجویز لپتین، با موفقیت درمان شده‌اند. لیپودسترونی موضعی (Partial) تا حدی شایع‌تر است و می‌تواند ناشی از جهش‌هایی در چندین ژن مختلف از جمله لامین A- باشد. لیپودسترونی موضعی به طور معمول با افزایش چربی در تنه همراه با کاهش شدید یا فقدان چربی زیر پوستی در اندام‌ها و باسن، مشخص می‌شود. این بیماران عموماً مبتلا به مقاومت به انسولین (که غالباً خیلی شدید است) همراه با دیابت نوع II، هپاتواستئاتوز و دیس‌لیپیدی می‌باشند. دیس‌لیپیدی این بیماران معمولاً با افزایش تری‌گلیسریدها و کلسترول مشخص می‌گردد که

هیپرلیپوپروتئینی های اولیه ناشی از جهش های تک ژنی شناخته شده

جدول ۳-۴۲۱

اختلال ژنتیکی	نقص پروتئینی (ژنی)	لیپوپروتئینهای افزایش یافته	یافته های بالینی	انتقال ژنتیکی	بروز تخمینی
<b>هیپرتری گلیسیریدمی</b>					
کمبود لیپوپروتئین لیپاز	LPL ( <i>LPL</i> )	کیلومیکرونها، VLDL	گرانومهای بنوری، بزرگی کبد و طحال، پانکراتیت	AR	۱/۱۰۰۰,۰۰۰
کمبود خانوادگی آپو لیپوپروتئین C-II	آپو C-II ( <i>APOC2</i> )	کیلومیکرونها، VLDL	گرانومهای بنوری، بزرگی کبد و طحال، پانکراتیت	AR	< ۱/۱۰۰۰,۰۰۰
کمبود آپو A-V	Apo A-V ( <i>APOA5</i> )	کیلومیکرون ها، VLDL	گرانوم های بنوری، بزرگی کبد و طحال، پانکراتیت	AR	< ۱/۱۰۰۰,۰۰۰
کمبود GPIIIBP1	<i>GPIIIBP1</i>	کیلومیکرون	گرانوم بنوری، پانکراتیت	AR	< ۱/۱۰۰۰,۰۰۰
<b>هیپرلیپیدمی مرکب</b>					
کمبود خانوادگی لیپاز کبدی	لیپاز کبدی ( <i>LIPC</i> )	بقایای VLDL، HDL	CHD، پانکراتیت	AR	< ۱/۱۰۰۰,۰۰۰
دیس بتالیپوپروتئینی خانوادگی	آپو E ( <i>APOE</i> )	بقایای کیلومیکرون و بقایای VLDL	گرانومهای کف دستی و نوبرواروپینو، CHD، PVD	AR	۱/۱۰۰,۰۰۰
<b>هیپرکلسترولمی</b>					
هیپرکلسترولمی خانوادگی	گیرنده LDL ( <i>LDLR</i> )	LDL	گرانومهای ناندونی، CHD	AD	۱/۲۵۰ تا ۱/۵۰۰
نقص خانوادگی آپو B-100	آپو B-100 ( <i>APOB</i> )	LDL	گرانومهای ناندونی، CHD	AD	< ۱/۱۵۰۰
هیپرکلسترولمی انوزوم غالب نوع ۳	PCSK9 ( <i>PCSK9</i> )	LDL	گرانوم های ناندونی، CHD	AD	< ۱/۱۰۰۰,۰۰۰
هیپرکلسترولمی انوزوم مغلوب	ARH ( <i>LDLRAP</i> )	LDL	گرانومهای ناندونی، CHD	AR	< ۱/۱۰۰۰,۰۰۰
سیتواستروملی	<i>ABCG5</i> یا <i>ABCG8</i>	LDL	گرانومهای ناندونی، CHD	AR	< ۱/۱۰۰۰,۰۰۰

AR، انوزوم مغلوب؛ AD، انوزوم غالب؛ CHD، بیماری کرونری قلب؛ PVD، بیماری عروق محیطی؛ ARH، هیپرکلسترولمی انوزومی مغلوب.

کبد باشد. کاهش فعالیت LPL غالباً در دیس لیپیدمی مشاهده شده در این بیماران نقش دارد.

## علل اولیه (ژنتیکی) و استعداد ژنتیکی اختلال در لیپولیز لیپوپروتئین های غنی از تری گلیسرید.

سندرم کیلومیکرونی خانوادگی همان طور که قبلاً اشاره شد، آنزیم LPL برای هیدرولیز تری گلیسریدهای موجود در کیلومیکرون ها و VLDL ضروری است و آپو C-II نیز کوفاکتور LPL است. کمبود یا غیرفعال بودن ژنتیکی هر کدام

از LPL یا آپو C-II سبب اختلال لیپولیز و افزایش شدید کیلومیکرونهای پلاسما می شود. در این بیماران ممکن است سطح VLDL پلاسما نیز افزایش یابد، ولی کیلومیکرونی بارزتر است. پلاسما در حالت ناشتا کدر است و اگر چند ساعت در دمای ۴۰°C (۳۹/۲°F) نگه داشته شود کیلومیکرون ها در روی آن به صورت غوطه ور جدا می شوند و یک لایه شناور شیری رنگ تشکیل می دهند. در این اختلالات که سندرم کیلومیکرونی خانوادگی نامیده می شوند، سطح تری گلیسریدها در حالت ناشتا تقریباً همیشه

خانوادگی عبارت است از محدود کردن چربی رژیم غذایی (تا حد ۱۵g در روز) همراه با تجویز تکمیلی ویتامینهای محلول در چربی. مشورت با یک متخصص تغذیه با تجربه که با این اختلال آشنا باشد ضروری است. تأمین کالری مکمل به صورت تری گلیسریدهای با زنجیره متوسط، که مستقیماً به گردش خون باب جذب می شوند می تواند مفید باشد ولی معلوم نیست که اگر برای مدت طولانی به کار رود با سلامت کبدی همراه باشد. اگر محدود کردن چربی رژیم غذایی به تنهایی در برطرف کردن کیلومیکرومی موفق نباشد، می توان از روغن ماهی استفاده کرد که برای بعضی از بیماران مؤثر بوده است. در بیماران مبتلا به کمبود آپو C-II می توان از انفوزیون پلاسماي تازه منجمد<sup>۳</sup> برای تأمین آپو C-II و برطرف کردن کیلومیکرومی در شرایط حاد استفاده کرد. برنامه درمانی بیماران مبتلا به سندرم کیلومیکرومی خانوادگی، به خصوص در دوران حاملگی که تولید VLDL افزایش پیدا می کند، می تواند چالش برانگیز باشد. در اروپا یک روش ژن درمانی به نام *alipogene tiparvovec* برای کمبود LPL مورد تأیید قرار گرفته است. در این روش تزریق های عضلانی مکرر وکتور ویروسی ساخته شده از AAV<sup>۴</sup> که حاوی یک نوع ژن افزایش عملکرد LPL است، سبب بیان LPL در سلول های عضله اسکلتی می شود.

کمبود آپو A-V<sup>۵</sup> آپو A-V (نوعی آپولیوپروتئین) پیوستن LPL به VLDL و کیلومیکرون ها را تسهیل و هیدرولیز آنها را تشدید می کند. بیمارانی که در هر دو آلل ژن *APOA5* دچار جهش فقدان عملکرد<sup>۵</sup> هستند، به هیپوکیلومیکرومی مبتلا می شوند. جهش هتروزیگوتی روی *APOA5* که فعالیت آن را کاهش می دهد، در چندژنی بودن هایپرتری گلیسریدی سهم دارد.

کمبود *GPIIIBP1* هوموزیگوت بودن از نظر جهش هایی که با سنتز یا پردازش GPIIIBP1 تداخل دارند از راه ایجاد اشکال در مسیر انتقال LPL به اندوتلیوم عروقی باعث هایپرتری گلیسریدی شدید می شود. شیوع کیلومیکرومی ناشی از جهش در *GPIIIBP1* مشخص نشده است اما به

بیش از ۱۰۰۰mg/dL است. سطح کلسترول در حالت ناشتا نیز معمولاً بالا است ولی با شدت کمتر.

کمبود LPL یک اختلال اتوزوم مغلوب است و فراوانی آن تقریباً یک نفر از هر یک میلیون نفر جمعیت می باشد. کمبود آپو C-II نیز الگوی توارث مغلوب دارد و شیوع آن حتی از کمبود LPL نیز کمتر است. جهش های متعددی در ژن های LPL و *APOC2* سبب بروز این بیماری ها می شوند. در هتروزیگوت های اجباری<sup>۱</sup> LPL، سطح پلاسماي تری گلیسریدها معمولاً افزایش خفیف تا متوسطی پیدا می کند، درحالی که در افراد هتروزیگوت برای جهش در آپو C-II، هایپرتری گلیسریدی وجود ندارد.

کمبود LPL و کمبود آپو C-II معمولاً هر دو در دوران کودکی به صورت دوره های عودکننده درد شدید شکم ظاهر می کنند که ناشی از پانکراتیت حاد است. در معاینه فوندوسکوپي، عروق خونی شبکیه شیری رنگ هستند (لیمبی شبکیه<sup>۲</sup>). بثورات گزانتومی به صورت پاپولهای کوچک به رنگ سفید مایل به زرد، اغلب به صورت دسته هایی در پشت، باسن، و سطوح اکستانسور دستها و پاها ظاهر می شوند. این ضایعات پوستی که نوعاً بدون درد هستند ممکن است خارش دار شوند. بزرگی کبد و طحال در نتیجه برداشت کیلومیکرون های در گردش به وسیله سلول های رتیکولو اندوتلیال در کبد و طحال رخ می دهد. بنا به دلایل نامعلوم، بعضی از بیماران مبتلا به کیلومیکرومی پایدار و شدید هرگز به پانکراتیت، بثورات گزانتومی، یا هپاتواسپلنومگالی دچار نمی شوند. به طور کلی بیماری زودرس شریان های کرونری از ویژگی های سندرم های کیلومیکرومی خانوادگی نیست.

تشخیص کمبود LPL و آپو C-II در آزمایشگاه های تخصصی، به صورت آنزیمی و با سنجش فعالیت لیپولیتیک تری گلیسرید در پلاسما پس از تجویز هپارین صورت می گیرد. نمونه خون پس از تزریق وریدی هپارین برای رهاسازی لیپازهای متصل به اندوتلیوم تهیه می شود. فعالیت LPL در کمبود LPL و کمبود آپو C-II شدیداً کاهش پیدا می کند؛ در مبتلایان به کمبود آپو C-II، اضافه کردن پلاسماي طبیعی (به عنوان منبع آپو C-II) فعالیت LPL را طبیعی می کند. از تعیین توالی ژنی جهت اثبات تشخیص این بیماری می توان سود جست.

مهم ترین مداخله درمانی در سندرم کیلومیکرومی

1- obligate heterozygote 2- lipemia retinalis

3- fresh-frozen plasma

4- adeno - associated viral vector

5- loss of function mutation

نظر می‌رسد نادر باشد.

پاسخ ندهند، باید تحت درمان دارویی با فیبرات‌ها و روغن ماهی قرار گیرند تا تری‌گلیسریدهای آنها پایین آید و از پانکراتیت حاد، جلوگیری شود.

### دیس‌لیپیدمی حاصل از اختلال در برداشت کبدی لیپوپروتئین‌های حاوی آپو B

اختلال در برداشت LDL و بقایای لیپوپروتئین‌ها توسط کبد، عامل شایع دیگری در دیس‌لیپیدمی است. همانگونه که قبلاً گفته شد گیرنده LDL، گیرنده اصلی و مسئول برداشت LDL و ذرات باقیمانده توسط کبد است. تنظیم کاهشی فعالیت گیرنده LDL یا واریانت ژنتیکی که فعالیت مسیر گیرنده LDL را کاهش می‌دهد، منجر به افزایش LDL-C می‌شود. یک عامل مهم که از فعالیت گیرنده LDL می‌کاهد، رژیم غذایی غنی از چربی‌های اشباع و ترانس است. سایر حالات طبی که فعالیت گیرنده LDL را کم می‌کنند عبارتند از هیپوتیروئیدی و کمبود استروژن. به علاوه، تنوع ژنتیکی در تعدادی از ژن‌ها روی کلیانس LDL تأثیر می‌گذارد و جهش ژنتیکی در تعدادی از آنها، موجب بیماری‌های مشخصی با الگوی مندلی می‌شود که در آنها سطح LDL-C افزایش می‌یابد (جدول ۳-۴۲۱).

### علل ثانویه اختلال در برداشت کبدی

**لیپوپروتئین‌ها - هیپوتیروئیدی (فصل ۴۰۵ را هم ببینید)** هیپوتیروئیدی، در درجه اول، به دلیل کاهش عملکرد گیرنده LDL و تأخیر در کلیانس LDL، با افزایش سطح پلاسمایی LDL-C همراه است. هورمون تیروئید، بیان گیرنده کبدی LDL را افزایش می‌دهد. همچنین، افزایش سطح IDL خون به وفور در مبتلایان به هیپوتیروئیدی دیده می‌شود و برخی از بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدی، هایپرتری‌گلیسریدمی خفیفی نیز دارند. چون هیپوتیروئیدی، غالباً خفیف است و به سادگی مورد غفلت قرار می‌گیرد، همه بیمارانی که با سطح بالای پلاسمایی LDL-C تظاهر می‌کنند، مخصوصاً اگر این افزایش LDL-C توجیه نشده باشد، باید برای هیپوتیروئیدی، غربالگری شوند. درمان‌های جایگزین تیروئید، معمولاً هایپرکلستروملی را اصلاح می‌کند؛ در غیر این صورت، بیمار احتمالاً دچار یک بیماری اولیه لیپوپروتئین است و ممکن است نیازمند درمان کاهنده لیپید با استاتین باشد.

هیپرتری‌گلیسریدمی خانوادگی (FHTG) این بیماری با افزایش تری‌گلیسریدهای ناشتا بدون وجود سابقه یک علت ثانویه و همچنین با سطوح متوسط یا پایین‌تر از سطح متوسط LDL-C، سطوح پایین HDL-C و سابقه خانوادگی هیپرتری‌گلیسریدمی شناخته می‌شود. پایین بودن سطح LDL-C غالباً به دلیل نقص در تبدیل ذرات غنی از تری‌گلیسرید به LDL است. برعکس هیپرلیپیدمی مرکب خانوادگی (FCHL)، سطح آپو B افزایش نمی‌یابد. معمولاً شناسایی یکی از بستگان درجه اول مبتلا به هیپرتری‌گلیسریدمی، برای رسیدن به تشخیص، مفید است. برخلاف FCHL، این وضعیت عموماً با افزایش خطر بروز CHD همراه نمی‌باشد. با این حال، اگر هیپرتری‌گلیسریدمی توسط عوامل محیطی، وضعیت‌های طبی، یا داروها بدتر شود، تری‌گلیسریدهایی می‌توانند به سطحی برسند که پانکراتیت حاد، به عنوان یک خطر تلقی شود. در واقع معالجه این بیماران، اغلب به منظور کاهش تری‌گلیسریدها جهت جلوگیری از پانکراتیت انجام می‌شود.

در بیمارانی که دارای این فنوتیپ هستند، عموماً لیپولیز لیپوپروتئین‌های غنی از تری‌گلیسریدها کاهش می‌یابد، گرچه تولید بیش از حد VLDL توسط کبد نیز می‌تواند وجود داشته باشد. هیچ ژن یگانه‌ای که جهش‌های آن بتواند عامل این بیماری باشد، شناسایی نشده است، گرچه نشان داده شده که ترکیبی از گونه‌های ژنی، عامل این فنوتیپ می‌باشد. ممکن است اصطلاح مناسب‌تر برای این وضعیت، هیپرتری‌گلیسریدمی چند ژنی باشد.

مهم این است که عوامل ثانویه هیپرتری‌گلیسریدمی که قبلاً به آن اشاره شد، در نظر گرفته شده و رد شود. افزایش دریافت کربوهیدرات‌های ساده، چاقی، مقاومت به انسولین، مصرف الکل، درمان با استروژن، و درمان‌های دارویی معینی می‌توانند این فنوتیپ را وخیم‌تر کنند. بیمارانی که به واسطه عوامل خطر دیگر، در معرض خطر بالای CHD هستند، باید با استاتین درمان شوند. اما اگر به هر دلیل، احتمال CHD بالا نیست می‌توان با رژیم غذایی مناسب و تغییر در شیوه زندگی، از درمان با داروهای کاهنده لیپید، اجتناب کرد. بیمارانی که سطح تری‌گلیسرید پلاسمای آنها بیشتر از ۵۰۰ mg/dL است، در صورتی که به رژیم غذایی و ورزش



هایپرکلسترولمی خانوادگی (FH) که به نام هایپرکلسترولمی اتوزوم غالب (ADH) نوع ۱ نیز شناخته می‌شود، با افزایش سطح پلاسمایی LDL-C در غیاب هایپرتری‌گلیسریدمی مشخص می‌شود. FH به دلیل جهش‌های از بین برنده فعالیت در ژن‌هایی که گیرنده LDL را کدگذاری می‌کنند، ایجاد می‌شود. کاهش فعالیت گیرنده LDL در کبد منجر به کاهش سرعت کلیرانس LDL از گردش خون می‌شود. سطح پلاسمایی LDL تا جایی افزایش می‌یابد که سرعت تولید LDL معادل سرعت کلیرانس LDL شود؛ کلیرانس LDL به کمک گیرنده باقی‌مانده LDL<sup>۱</sup> و گیرنده غیر LDL صورت می‌گیرد. بیش از ۱۶۰۰ جهش ژنی مختلف در ارتباط با FH گزارش شده است. مهم‌ترین علت افزایش سطح LDL-C در FH تأخیر در حذف LDL از خون است؛ به علاوه، چون حذف IDL نیز به تأخیر افتاده است، تولید LDL از IDL هم افزایش می‌یابد. افراد دارای دو آلل جهش یافته گیرنده LDL (هوموزیگوت‌ها یا هتروزیگوت‌های مرکب FH) در مقایسه با کسانی که دارای یک آلل جهش یافته هستند (هتروزیگوت‌های FH)، سطح پلاسمایی بسیار بالاتر LDL-C را دارند.

شکل هتروزیگوت FH به دلیل توارث یک آلل جهش یافته گیرنده LDL ایجاد می‌شود. در ابتدا تصور می‌شد که فراوانی FH هتروزیگوت ناشی از جهش‌های گیرنده LDL، یک مورد در هر ۵۰۰ نفر است، اما داده‌های جدید این احتمال را مطرح می‌کنند که ممکن است فراوانی آن یک مورد در هر ۲۵۰ نفر باشد؛ بدین ترتیب FH یکی از شایع‌ترین بیماری‌های تک‌ژنی در انسان، محسوب می‌شود. شیوع FH در جوامع خاصی نظیر آفریقایی‌های آفریقای جنوبی، مسیحیان لبنان، و فرانسویان کانادا بیشتر است. FH هتروزیگوت با افزایش LDL-C پلاسما (معمولاً ۴۰۰-۲۰۰ mg/dL) و سطح طبیعی تری‌گلیسرید، مشخص می‌شود. بیماران مبتلا به FH هتروزیگوت، از بدو تولد دچار هایپرکلسترولمی هستند و معمولاً تشخیص آن از طریق مشاهده هایپرکلسترولمی در غربالگری‌های معمولی، ظهور گزاتوم‌های تاندونی، یا بروز بیماری علامت‌دار قلبی عروقی است. توارث به صورت غالب است و معنای آن این است که بیماری از یکی از والدین به ارث رسیده است و انتظار می‌رود تقریباً ۵۰٪ خواهران و



بیماری مزمن کلیوی (فصل ۳۳۵ را هم ببینید) بیماری مزمن کلیوی (CKD) به دلیل احتباس VLDL و بقایای لیپوپروتئین‌ها در گردش خون، غالباً با هایپرتری‌گلیسریدمی خفیف ( $>300 \text{ mg/dL}$ ) همراه است. در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه، لیپولیزتری‌گلیسریدها و کلیرانس ذرات باقیمانده - هر دو - کاهش می‌یابد. با توجه به اینکه در مراحل پایانی بیماری کلیوی خطر ASCVD (که خود را با هایپرلیپیدمی نشان می‌دهد) بالا است، لازم است این بیماران به صورت تهاجمی تحت درمان با داروهای کاهنده لیپید قرار گیرند؛ گرچه در حال حاضر داده‌های کافی مبنی بر مفید بودن درمان‌های کاهنده LDL برای این دسته از بیماران در دست نیست.

بیمارانی که پیوند اعضای توپر داشته‌اند، اغلب به دلیل تأثیرات داروهای سرکوبگر ایمنی، سطح لیپید بالایی دارند. چنین بیمارانی ممکن است به مشکل پیچیده بالینی در درمان مواجه شوند زیرا به علت عوارض نامناسب عضلانی، مصرف استاتین‌ها در این بیماران بایستی با احتیاط صورت گیرد.

## علل اولیه (ژنتیکی) اختلال در برداشت کبدی

**لیپوپروتئین‌ها** تنوع ژنتیکی، اساساً در بالا بودن سطوح LDL-C در عموم جامعه، سهمیم است. تخمین زده می‌شود که حداقل ۵۰٪ از گوناگونی LDL-C، دلیل ژنتیکی دارد. بیشتر بیمارانی که LDL-C بالا دارند، دچار بیماری هایپرکلسترولمی چند ژنی هستند، که با هایپرکلسترولمی، در غیاب علل ثانویه آن (به جز عوامل تغذیه‌ای) و یا یک بیماری اولیه با الگوی مندلی مشخص می‌شود. در بیمارانی که استعداد ژنتیکی برای LDL-C بالاتر دارند، رژیم غذایی یک نقش کلیدی ایفا می‌کند؛ در واقع، افزایش چربی‌های اشباع شده و ترانس در رژیم غذایی، توزیع سطحی LDL را در اجتماع به سمت راست، سوق می‌دهد. وراثت تنوع‌های متعدد ژنتیکی که با همدیگر LDL-C را بالا می‌برند، در کنار رژیم غذایی، عموماً علت پیدایش این وضعیت می‌باشد؛ کمتر از ۱۰٪ از بستگان درجه اول، خودشان دچار هایپرکلسترولمی هستند. با این حال علل تک ژنی (مندلی) افزایش LDL-C نسبتاً شایع می‌باشند و باید در تشخیص افتراقی افزایش LDL-C مورد توجه قرار گیرند.

کافی سطح LDL-C پلاسما دست نمی‌یابند و به داروهای دیگری نیز نیاز پیدا می‌کنند؛ یک مهارکننده جذب کلسترول و / یا یک داروی متصل‌شونده به اسیدهای صفراوی، کلاس‌های رده بعدی دارویی می‌باشند. در حال حاضر بیماران مبتلا به FH هتروزیگوت که سطح LDL-C آنها علی‌رغم دریافت بالاترین میزان قابل تحمل دارو بسیار بالا می‌ماند (بیش از  $200 \text{ mg/dL}$  به همراه بیماری قلبی عروقی یا بیش از  $300 \text{ mg/dL}$  بدون قلبی عروقی) نامزد آفرز LDL می‌باشند؛ این روش، یک متد فیزیکی پاکسازی خون از LDL می‌باشد که طی آن ذرات LDL به طور انتخابی از گردش خون حذف می‌شوند؛ آفرز LDL هر دو هفته یکبار، انجام می‌شود. یک کلاس دارویی جدید به نام مهارکننده‌های PCSK9 تحت کارآزمایی بالینی قرار دارد. این داروها در اکثر قریب به اتفاق آن دسته از مبتلایان به FH هتروزیگوت که بیمارشان به علت استاتین تنها کنترل نمی‌شود (یا قادر به تحمل استاتین نیستند) می‌توانند سطح LDL-C را به نحو مؤثری کنترل کنند.

شکل هوموزیگوت FH در اثر ایجاد جهش در هر دو آلل گیرنده LDL رخ می‌دهد و بنابراین بسیار نادرتر از نوع هتروزیگوت FH است. این بیماران را به دو گروه تقسیم کرده‌اند: بیمارانی که فعالیت گیرنده LDL در آنها تقریباً قابل شناسایی نیست (گیرنده منفی) و بیمارانی که فعالیت گیرنده LDL در آنها بسیار کاهش یافته است اما هنوز قابل شناسایی است (گیرنده ناقص). سطح پلاسمایی LDL-C در بیماران مبتلا به FH هوموزیگوت، بین ۴۰۰ تا بیش از  $1000 \text{ mg/dL}$  متغیر است؛ این مقدار در بیماران گیرنده ناقص در سمت پایین‌تر و در بیماران گیرنده منفی در سمت بالاتر این طیف قرار دارد. تری‌گلیسریدها معمولاً طبیعی هستند. بیماری در بیشتر مبتلایان به FH هوموزیگوت، مخصوصاً آنهایی که گیرنده منفی هستند، در کودکی با گزانتوم‌های پوستی روی دست، مچ دست، آرنج، زانو، پاشنه پا یا باسن تظاهر می‌نماید. پیامد ناگوار FH هوموزیگوت، بیماری قلبی عروقی آترواسکلروتیک تسریع شده است که غالباً در کودکی یا اوایل بلوغ تظاهر می‌کند. آترواسکلروز غالباً ابتدا در ریشهٔ آئورت رخ می‌دهد و می‌تواند سبب تنگی دریچه‌ای یا فوق‌دریچه‌ای آئورت شود و نوعاً به دهانه شریان‌های کرونری نیز گسترش می‌یابد و سبب تنگی آنها

برادران بیمار، دچار هایپرکلسترولمی باشند. شرح حال خانوادگی از نظر بروز زود هنگام بیماری CAD در خانواده والدی که جهش ژنتیکی از او به ارث رسیده، مثبت است. یافته‌های بالینی در بیشتر بیماران - ولی نه همه آنها - عبارتند از قوس قرنبه<sup>۱</sup> و گزانتوم تاندونی که به ویژه پشت دست‌ها و تاندون آشیل را مبتلا می‌سازد. عدم درمان FH هتروزیگوت، با افزایش قابل توجه بیماری قلبی عروقی همراه است. در تقریباً ۵۰٪ از مردان درمان نشده مبتلا به FH هتروزیگوت، احتمال یک انفارکتوس میوکارد قبل از ۶۰ سالگی وجود دارد و زنان مبتلا نیز در معرض خطر بالایی هستند. سن بروز بیماری قلبی عروقی کاملاً متغیر است و به نوع نقص مولکولی، سطح LDL-C و وجود دیگر عوامل خطر بیماری قلبی عروقی بستگی دارد. به نظر می‌رسد بیماران FH هتروزیگوت که سطح پلاسمایی  $Lp(a)$  بالایی دارند، از نظر ابتلا به بیماری قلبی عروقی، در معرض خطر بیشتری قرار دارند.

هیچ آزمایش قطعی برای تشخیص FH هتروزیگوت وجود ندارد، به استثنای اجتماعات خاصی که جهش‌های مشخصی، در آنها غلبه دارد. بیشتر جهش‌های گیرنده LDL، اختصاصی هستند و برای شناسایی نیازمند توالی‌یابی هستند. انجام توالی‌یابی به منظور تشخیص بالینی ممکن است اما زن گیرنده LDL استاندارد درمانی به حساب نمی‌آید و به ندرت در ایالات متحده اجرا می‌شود؛ زیرا هیچ کاربرد بالینی برای شناسایی نوع جهش، نشان داده نشده است. وجود سابقه خانوادگی هایپرکلسترولمی و / یا بیماری کرونر زودرس مؤید تشخیص است. علل ثانویه هایپرکلسترومی شدید نظیر هیپوتیروئیدی، سندرم نفروتیک و بیماری انسدادی کبدی باید رد شود.

بیماران مبتلا به FH هتروزیگوت را باید از اوان کودکی برای کم کردن سطح پلاسمایی LDL-C به صورت تهاجمی درمان نمود. شروع یک رژیم غذایی با چربی‌های اشباع شده و ترانس کم توصیه می‌شود ولی تقریباً همه بیماران مبتلا به FH هتروزیگوت برای کنترل مؤثر سطح LDL-C نیازمند درمان دارویی کاهنده لیپید هستند. استاتین‌ها در FH هتروزیگوت مؤثرند و به وضوح، کلاس دارویی انتخابی (معمولاً با انتخاب یک داروی مؤثرتر در این کلاس) به شمار می‌روند. با این حال برخی از بیماران مبتلا به FH هتروزیگوت، حتی با تجویز دوز بالای استاتین، نیز به کنترل

ایجاد مشکلات مربوط به سرکوب ایمنی، به طور شایع مورد استفاده قرار نمی‌گیرد.

**نقص خانوادگی آپو B-100 (FDB)** نقص خانوادگی آپو B-100<sup>۱</sup> که به نام هایپرکلسترولمی اتوزوم غالب (ADH) نوع ۲ نیز شناخته می‌شود، به صورت غالب به ارث می‌رسد و از نظر بالینی با افزایش سطوح LDL-C و تری‌گلیسریدهای طبیعی همراه بوده و شبیه FH هتروزیگوت است. FDB به علت بروز جهش در ژن کدگذاری‌کننده آپو B-100 به ویژه در دومن<sup>۲</sup> اتصال به گیرنده LDL در آپو B-100، ایجاد می‌شود. جهش‌های فراوان و مختلفی شناسایی شده است اما یکی از این جهش‌ها یعنی جایگزینی گلوتامین به جای آرژنین در موقعیت ۳۵۰۰، نسبت به بقیه مهم‌تر است. به دلیل بروز جهش، LDL با تمایل کمتری به گیرنده LDL متصل می‌شود و در نتیجه سرعت حذف LDL از گردش خون، کاهش می‌یابد. شیوع FDB از FH کمتر است اما در نژاد اروپای مرکزی بیشتر است؛ مسیحیان فرقه آمیش در منطقه لانکستر (ایالات متحده)، جمعیتی هستند که شیوع FDB در آنها تا حد ۱ مورد در هر ۱۰ نفر هم می‌رسد. مشخصه FDB، افزایش سطح پلاسمایی LDL-C و تری‌گلیسرید طبیعی است؛ گزانتوم‌های تاندونی دیده می‌شود اما شیوع آن به اندازه FH نیست؛ این بیماری با افزایش خطر ابتلا به CHD نیز همراه است. از نظر بالینی نمی‌توان میان FDB و FH هتروزیگوت افتراق داد، هر چند که بیماران FDB، احتمالاً به دلیل اینکه کلیرانس IDL در آنها مختل نشده است، در مقایسه با FH هتروزیگوت تا حدی سطح پلاسمایی LDL-C پایین‌تری دارند. جهش‌های هوموزیگوت در FDB در مقایسه با FDB هتروزیگوت، موجب سطوح بالاتر LDL-C می‌شوند ولی شدت آن مانند بیماران مبتلا به FH هوموزیگوت نیست. جهش ژنی آپو B-100 را می‌توان مستقیماً از طریق توالی‌سنجی ناحیه اتصال گیرنده ژن آپو B یا از طریق بررسی ژنتیکی از نظر شایع‌ترین جهش‌ها، شناسایی کرد اما تشخیص ژنتیکی معمولاً انجام نمی‌شود زیرا تأثیر مستقیمی بر درمان بالینی ندارد. مانند FH، بیماران ابتدا با استاتین‌ها و در صورت نیاز، با گروه‌های دیگر دارویی کاهنده LDL، درمان می‌شوند.

می‌شود. علائم می‌تواند غیرمعمول باشد و مرگ ناگهانی نیز ناشایع نیست. بیماران گیرنده منفی که تحت درمان قرار نگرفته باشند، به ندرت تا پس از دهه دوم زندگی، ادامه حیات می‌دهند؛ بیماران گیرنده ناقص مبتلا به نقائص گیرنده LDL پیش‌آگهی بهتری دارند ولی تقریباً همه آنها تا قبل از ۳۰ سالگی - و بلکه غالباً زودتر - دچار بیماری آترواسکلروتیک عروقی علامتدار می‌شوند. بیماری کاروتید و فمورال در مراحل بعدی زندگی رخ می‌دهند و معمولاً از لحاظ بالینی قابل ملاحظه نیستند.

در یک کودک یا نوجوان که بدون علت ثانویه، LDL بالاتر از ۴۰۰ mg/dl داشته باشد، باید FH هوموزیگوت را احتمال داد. وجود گزانتوم پوستی، شواهد دال بر CVD و هایپرکلسترولمی در هر دو والد، همگی مؤید تشخیص هستند. گرچه نوع جهش در گیرنده LDL را می‌توان به وسیله توالی‌سنجی DNA شناسایی کرد، این کار عموماً انجام نمی‌شود و مبنای تشخیص معمولاً بالینی است.

بیماران مبتلا به FH هوموزیگوت را با هدف تاخیر انداختن در شروع و پیشرفت CVD، باید به صورت تهاجمی درمان کرد. بیماران گیرنده ناقص، گاه به درمان با استاتین‌ها و سایر گروه‌های دارویی کاهنده LDL مانند یک مهارکننده جذب کلسترول یا یک داروی متصل‌شونده به اسیدهای صفراوی که فعالیت گیرنده LDL را بیشتر می‌کنند، پاسخ می‌دهند. در ایالات متحده دو دارو که تولید کبدی VLDL در نتیجه LDL را کاهش می‌دهند، برای درمان بزرگسالان مبتلا به FH هوموزیگوت مورد تأیید قرار گرفته‌اند و می‌توان از آنها استفاده کرد؛ داروی نخست یک مولکول کوچک است که MTP<sup>۳</sup> را مهار می‌کند و داروی بعدی یک اولیگونوکلوئید آنتی‌سنس بر علیه آپو B است. به نظر می‌رسد مهارکننده‌های PCSK9 که در حال حاضر تحت کارآزمایی بالینی قرار دارند، از طریق افزایش در دسترس بودن گیرنده LDL عمل می‌کنند و برای بیماران گیرنده ناقص فوایدی دارند. آفرز LDL جهت کاستن از سطوح پلاسمایی LDL در این بیماران مورد استفاده قرار می‌گیرد که می‌تواند فروکش کردن گزانتوم‌ها را تسریع کند و پیشروی بیماری به سوی آترواسکلروز را نیز کند نماید. چون کبد از لحاظ کمی مهم‌ترین بافت برای حذف LDL گردش خون از طریق گیرنده LDL است، پیوند کبد در کاهش سطح LDL-C پلاسما در این اختلال مؤثر است ولی به دلیل

1- microsomal TG transfer protein

2- Familial Defective APOB-100

3- Domain

کرونی معمولاً تا دهه سوم زندگی، علامتدار نمی‌شود. عملکرد گیرنده LDL در ARH در فیبروبلاستهای کشت داده شده طبیعی یا فقط اندکی کاهش یافته است، درحالی‌که گیرنده LDL در لنفوسیت‌ها و کبد عملکرد چندانی ندارد. برخلاف شکل هوموزیگوت FH، هیپرلیپیدمی به درمان با استاتین‌ها پاسخ می‌دهد، ولی این بیماران معمولاً برای کاهش LDL-C پلاسما به سطح قابل قبول، به درمان‌های تکمیلی نیاز پیدا می‌کنند.

سیتواستروملی<sup>۶</sup> سیتواستروملی یک بیماری نادر اتوزوم مغلوب است که باعث بروز هایپرکلسترولمی شدید، گزاتوم‌های تاندونی و ابتلای زودرس به بیماری شریان‌های کرونری می‌شود. سیتواستروملی به دلیل وقوع جهش‌های از بین‌برنده عملکرد در یکی از دو عضو خانواده نیم انتقال‌دهنده‌های متصل به ATP<sup>۷</sup>، یعنی ABCG5 و ABCG8 رخ می‌دهد. این ژنها در روده و کبد بیان می‌شوند و در آنجا به صورت هترودایمر درآمده و مجموعه عملکردی تشکیل می‌دهند که استرول‌های گیاهی (نظیر سیتواسترومل<sup>۸</sup> و کامپسترول<sup>۹</sup>) و استرول‌های حیوانی (عمدتاً شامل کلسترول) را از آنتروسیت‌ها به داخل مجرای روده و از سلول‌های کبدی به داخل صفرا پمپ می‌کند. در افراد طبیعی، کمتر از ۵٪ استرول‌های گیاهی رژیم غذایی به‌وسیله قسمت پروگزیمال روده باریک جذب می‌شود. استرول‌های گیاهی که وارد گردش خون می‌شوند ترجیحاً به داخل صفرا ترشح می‌شوند و لذا سطح استرول‌های گیاهی در بافتها و پلاسما در حالت طبیعی بسیار پایین است. در سیتواستروملی جذب روده‌ای استرول‌های گیاهی افزایش پیدا می‌کند و دفع صفراوی و مدفوعی استرول‌ها کاهش می‌یابد و در نتیجه، سطح پلاسمایی و بافتی کلسترول و استرول‌های گیاهی بالا می‌رود. افزایش سطح استرول کبدی موجب مهار نسخه‌برداری در هنگام بیان گیرنده LDL می‌شود که نتیجه آن کاهش برداشت LDL و افزایش سطح LDL-C می‌شود. علاوه بر نمای بالینی متداول هایپرکلسترولمی (یعنی

هایپرکلسترولمی اتوزوم غالب<sup>۱</sup> به علت وقوع جهش‌هایی در PCSK9 (ADH-PCSK9 یا ADH3) این بیماری که به نام هایپرکلسترولمی اتوزوم غالب نوع ۳ نیز شناخته می‌شود، یک اختلال بسیار نادر با توارث اتوزومی غالب است که به دلیل بروز جهش‌های ایجاد کننده عملکرد در PCSK9<sup>۲</sup> رخ می‌دهد. PCSK9 یک پروتئین ترشحی است که به گیرنده LDL متصل می‌شود و آن را برای تخریب نشانه‌گذاری می‌کند. به طور طبیعی، پس از اتصال LDL به گیرنده، LDL به همراه گیرنده وارد سلول می‌شود. در pH پایین درون اندوزوم، LDL از گیرنده جدا می‌شود و گیرنده به سطح سلول بازمی‌گردد. هنگامی که PCSK9 به گیرنده LDL متصل می‌شود، کمپلکس ایجاد شده وارد سلول می‌شود و گیرنده به جای بازگشتن به سطح سلول، به سمت لیزوزوم هدایت می‌شود. جهش‌های بدمعنی در ژن PCSK9 که باعث بروز هایپرکلسترولمی می‌شوند، فعالیت PCSK9 را افزایش می‌دهند. در نتیجه، تعداد گیرنده‌های کبدی LDL کاهش می‌یابد. بیماران مبتلا به ADH-PCSK9 از لحاظ بالینی شبیه به بیماران مبتلا به FH هستند. این بیماران در کارآزمایی بالینی ممکن است به مهارکننده‌های PCSK9 پاسخ دهند. جهش‌های از بین برنده عملکرد در این ژن باعث کاهش سطح LDL-C می‌شوند (ادامه متن را ببینید).

هایپرکلسترولمی اتوزوم مغلوب<sup>۳</sup> (ARH) هایپرکلسترولمی اتوزوم مغلوب (ARH) یک اختلال بسیار نادر است که اغلب در مردم تبار ساردینیا<sup>۴</sup> دیده می‌شود. بیماری ناشی از جهش‌هایی در یک پروتئین (ARH)، که پروتئین سازگارکننده<sup>۵</sup> LDLRAP نیز نامیده می‌شود) است که در اندوسیتوز LDL با واسطه گیرنده در کبد نقش دارد. ARH به دومن سیتوپلاسمی گیرنده LDL می‌چسبد و گیرنده را به دستگاه اندوسیتوز متصل می‌کند. در غیاب LDLRAP، LDL به دومن خارج سلولی گیرنده LDL متصل می‌شود اما مجموعه گیرنده - لیپوپروتئین نمی‌تواند داخل سلول شود. ARH از لحاظ بالینی مشابه FH هوموزیگوت است و مشخصات آن عبارت‌اند از: هایپرکلسترولمی، گزاتوم‌های تاندونی، و بیماری زود هنگام شریان‌های کرونری. سطح پلاسمایی LDL-C در این اختلال معمولاً حد وسط میان سطوحی است که در دو شکل هوموزیگوت و هتروزیگوت FH دیده می‌شود. در این افراد، بیماری زودرس شریان‌های

1- Autosomal dominant hypercholesterolemia

2- proprotein convertase subtilisin/ kexin type 9

3- Autosomal recessive hypercholesterolemia

4- Sardinia 5- adaptor

6- Sitosterolemia

7- ATP-binding cassette half transporter family

8- sitosterol 9- campesterol



می‌شود که منجر به بزرگی کبد و طحال، استئاتوز عروق ریز، و نهایتاً فیروز و مراحل نهایی بیماری کبدی می‌گردد. اتیولوژی سطوح بالای LDL-C نامعلوم است؛ در یکی از مطالعات افزایش تولید VLDL مطرح شده است ولی اختلال در کلیرانس LDL با واسطه گیرنده LDL نیز محتمل است.

شک به CESD را باید به ویژه در بیماران غیر چاق با LDL-C بالا، HDL-C پایین، و شواهدی از کبد چرب در غیاب مقاومت واضح به انسولین، مطرح نمود. تشخیص GESD با سنجش میزان فعالیت LAL در یک قطره خون خشک شده صورت می‌گیرد و سپس با بررسی DNA از نظر شایع‌ترین جهش‌ها مورد تأیید قرار می‌گیرد؛ در ادامه می‌توان جهت یافتن جهش‌های ثانوی، ژن را توالی‌یابی کرد. نمونه‌برداری از کبد برای سنجش میزان التهاب و فیروز، لازم است. رسیدن به تشخیص اهمیت دارد زیرا متضمن انجام پایش کبد در بیمار و مشارکت بالقوه در رویکردهای بالینی است که در حال مطالعه و بررسی می‌باشند.

**دیس‌تال‌لیپوپروتئینی خانوادگی (FDBL)**  
(که هیپرلیپوپروتئینی نوع III نیز نامیده می‌شود) معمولاً اختلالی با توارث مغلوب است که با یک هیپرلیپیدی مختلط (کلسترول و تری‌گلیسرید بالا) ناشی از تجمع ذرات باقی مانده لیپوپروتئینی (بقایای کیلومیکرون‌ها، بقایای VLDL، یا IDL) مشخص می‌شود. آپو E در نسخه‌های متعددی از بقایای کیلومیکرون و IDL وجود دارد و واسطه حذف آنها از طریق گیرنده‌های لیپوپروتئین کبدی است (شکل ۲-۴۲۱ را ببینید). علت FDBL بروز تغییرات ژنتیکی در آپو E به ویژه در آپو E2 است که طی آن توانایی اتصال به گیرنده‌های لیپوپروتئین کاهش می‌یابد. ژن APOE دارای یک توالی چند شکلی (پلی‌مرف) است که منجر به بروز سه ایزوفرم شایع می‌شود: آپو E3، که شایع‌ترین آلل است، و آپو E2 و آپو E4، که فقط در یک اسید آمینه با آپو E3 تفاوت دارند. آلل آپو E4 با افزایش مختصر سطح LDL-C و افزایش خطر بیماری کرونری قلب (CHD) در ارتباط است ولی با FDBL ارتباطی ندارد. در افراد دارای یک یا دو آلل آپو E4 میزان بروز بیماری آلزایمر افزایش پیدا می‌کند. آپو E2 تمایل

گزارش‌دهی تاندومی و ASCVD (زودرس) در گستره خون محیطی این بیماران، anisocytosis و poikilocytosis گلبول‌های قرمز و پلاکت‌های بزرگ دیده می‌شود که به علت جا گرفتن استرول‌های گیاهی درون غشای سلولی است. حملات همولیز و بزرگ شدن طحال از ویژگی‌های بالینی مشخص این بیماری است که آن را از سایر انواع هایپرکلسترولی متمایز می‌سازد و می‌تواند یک کلید تشخیصی به شمار آید.

در بیمارانی که هایپرکلسترولی شدید بدون سابقه خانوادگی دارند یا در بیمارانی که به خوبی به درمان با رژیم غذایی پاسخ می‌دهد و یا اینکه از تیمیب روی آنها مؤثر است ولی استاتین‌ها مؤثر نیست، باید به سیتواسترولی مشکوک شد. از نظر آزمایشگاهی، می‌توان سیتواسترولی را از طریق افزایش قابل توجه در سطح پلاسمایی سیتواسترول و / یا سایر استرول‌های گیاهی، تشخیص داد. تشخیص دقیق این بیماران دارای اهمیت است زیرا داروهای متصل‌شونده به اسیدهای صفراوی و مهارکننده‌های جذب کلسترول، مؤثرترین داروها جهت کاهش LDL-C و سطح پلاسمایی استرول گیاهی در این بیماران می‌باشند.

**بیماری ذخیره استرکلستریل (CESD)**<sup>۱</sup> این بیماری که به نام کمبود در لیپاز اسیدی لیزوزومی<sup>۲</sup> هم شناخته می‌شود یک بیماری اتوزوم مغلوب است که با افزایش LDL-C مشخص می‌شود و معمولاً با HDL-C پایین و کبد چرب پیشرونده همراه است که نهایتاً به فیروز کبدی ختم می‌شود. در این بیماری، سطح پلاسمایی تری‌گلیسرید نیز می‌تواند به مقدار خفیف یا متوسط افزایش یابد. شدیدترین شکل این بیماری (بیماری Wolman)، در دوران شیرخوارگی ظاهر می‌گردد و به سرعت کشنده است. CESD و بیماری Wolman - هر دو - به علت گونه‌های ژنتیکی فاقد عملکرد در هر دو آلل کدکننده ژن لیپاز اسیدی لیزوزومی (LAL) است؛ نام ژن کدکننده LAL، LIPA است. پس از اینکه لیپیدهای خنثی، بویژه تری‌گلیسریدها و استرهای کلستریل، توسط گیرنده‌های سطح سلول مانند گیرنده LDL به لیزوزوم انتقال می‌یابند، LAL مسئول هیدرولیز کردن آنها است. این مسأله در کبد که قسمت اعظم لیپوپروتئین‌ها را از گردش خون پاکسازی می‌کند، حائز اهمیت ویژه است. کمبود ژنتیکی LAL موجب احتباس لیپید خنثی در سلول‌های کبدی

1- cholesteryl Ester Storage Disease  
2- Lysosomal acid lipase deficiency

شناسایی بقایای لیپوپروتئین‌ها در پلاسما به کار گرفته می‌شود، از جمله "اندازه‌گیری کمی  $\beta$ " توسط اولتراسانتریفیوژ (نسبت VLDL-C مستقیم به تری‌گلیسرید تام پلاسما  $< 0.3$ )، الکتروفورز لیپوپروتئین (نوار پهن  $\beta$ )، یا پروفایل کردن لیپوپروتئین از طریق تشدید مغناطیسی هسته‌ای. فرمول فریدوالد برای محاسبه LDL-C در FDBL معتبر نیست زیرا ذرات VLDL از تری‌گلیسرید تخلیه شده و مملو از کلسترول شده‌اند. در حقیقت، به دلیل متابولیسم ناقص VLDL به LDL، سطح پلاسمایی LDL-C در این بیماری پایین است. روش‌های مبتنی بر DNA (تعیین ژنوتیپ آپو E) را می‌توان برای اثبات حالت هوموزیگوتی آپو E2 به کار برد. با این حال، فقدان ژنوتیپ آپو E2/E2 تشخیص FDBL را رد نمی‌کند، زیرا دیگر جهش‌های آپو E نیز (به ندرت) می‌توانند این اختلال را ایجاد کنند.

از آنجا که FDBL با افزایش خطر بروز زودرس بیماری قلبی عروقی آترواسکلروتیک (ASCVD) مرتبط است، درمان قاطع و همه جانبه آن الزامی است. سایر اختلالات متابولیک که می‌توانند هایپرلیپیدمی را تشدید کنند (و قبلاً به آنها اشاره شده است) نیز باید به‌طور فعال درمان شوند. بیماران مبتلا به FDBL نوعاً بسیار خوب به رژیم غذایی پاسخ می‌دهند و پاسخ آنها به کاهش وزن و رژیم غذایی کم‌چرب و کم کلسترول بسیار چشمگیر است. مصرف الکل را باید قطع کرد. اغلب درمان دارویی لازم است و استاتین‌ها در خط مقدم درمان قرار دارند. در صورت عدم تحمل استاتین‌ها یا کنترل ناکافی هایپرلیپیدمی، مهارکننده‌های جذب کلسترول، فیبرات‌ها و نیاسین نیز در درمان FDBL مؤثرند.

کمبود لیپاز کبدی لیپاز کبدی (HL؛ نام ژن *LIPC*) و LPL هر دو از یک خانواده ژنی هستند؛ HL تری‌گلیسریدها و فسفولیپیدهای موجود در بقایای لیپوپروتئین‌ها و HDL را هیدرولیز می‌کند؛ هیدرولیز لیپیدها در ذرات باقیمانده توسط لیپاز کبدی، در برداشت کبدی آنها از طریق یک روند وابسته به آپو E، نقش دارد. کمبود لیپاز کبدی، یک اختلال اتوزوم مغلوب بسیار نادر است و با افزایش کلسترول و تری‌گلیسریدهای پلاسما (هایپرلیپیدمی مختلط) به دلیل تجمع بقایای لیپوپروتئین‌ها در گردش خون و افزایش سطح HDL-C پلاسما مشخص می‌شود. تشخیص این اختلال با

کمتری برای گیرنده LDL دارد؛ بنابراین آن دسته از بقایای کیلومیکرون و VLDL که حاوی آپو E2 هستند با سرعت کمتری از پلاسما حذف می‌شوند. افراد هوموزیگوت برای آلل E2 (ژنوتیپ E2/E2) شایع‌ترین گروه بیماران مبتلا به FDBL را تشکیل می‌دهند.

تقریباً ۰.۵٪ از جمعیت عمومی به‌صورت هوموزیگوت آپو E2/E2 هستند ولی فقط درصد اندکی از این افراد به هایپرلیپیدمی که مشخصه FDBL است، دچار می‌شوند. در اکثر موارد یک عامل اضافی و معمولاً قابل شناسایی در تسریع بروز هایپرلیپوپروتئینمی نقش دارد. شایع‌ترین عوامل آشکارساز عبارت‌اند از: رژیم غذایی پرچربی، دیابت شیرین، چاقی، هیپوتیروئیدی، بیماری کلیوی، عفونت HIV، کمبود استروژن، مصرف الکل، یا برخی داروها. زنان به ندرت پیش از یائسگی دچار این بیماری می‌شوند. جهش‌های دیگری در آپو E منجر به بروز شکل‌های غالب FDBL می‌شوند؛ در این مورد، هایپرلیپیدمی در حالت هتروزیگوت به‌طور کامل تظاهر می‌کند، ولی این جهش‌ها بسیار نادر هستند.

بیماران مبتلا به FDBL معمولاً در دوران بزرگسالی با گزانتوم یا بیماری زودرس عروق محیطی و کرونری تظاهر می‌کنند. در این بیماری برخلاف اختلالات دیگر افزایش تری‌گلیسریدها، سطح کلسترول و تری‌گلیسرید پلاسما غالباً به شکل مشابهی افزایش پیدا می‌کنند و سطح HDL-C نیز معمولاً طبیعی یا پایین است. دو نوع مجزا از گزانتوم در بیماران مبتلا به FDBL دیده می‌شوند: نوع توبرواروپتیو و نوع پالمار. گزانتومهای توبرواروپتیو (tuberoeruptive) به‌صورت دسته‌هایی از پاپولهای کوچک در آرنج، زانو، یا باسن شروع می‌شوند و ممکن است اندازه آنها تا حد دانه‌های کوچک انگور رشد کنند. گزانتومهای پالمار (که گزانتوم مخطط کف دستی<sup>۱</sup> نیز نامیده می‌شوند) قسمتهایی با تغییر رنگ نارنجی مایل به زرد در چین‌های کف دست و مچ دست هستند. هر دو نوع گزانتومها، علامت‌های انحصاری برای تشخیص قطعی FDBL هستند. بیماران مبتلا به FDBL، دچار بیماری قلبی عروقی آترواسکلروتیک زودرس می‌گردند و بیش از بیماران مبتلا به FH، در معرض بیماری عروق محیطی هستند.

تشخیص قطعی FDBL را می‌توان از راه ثبت مقادیر خیلی بالای بقایای لیپوپروتئین‌ها یا از طریق شناسایی ژنوتیپ آپو E2/E2 انجام داد. روش‌های گوناگونی برای

لیپوپروتئین‌ها ایجاد کنند (جدول ۴-۴۲۱). تجویز استروژن سبب افزایش سنتز VLDL و HDL و لذا بالا رفتن تری‌گلیسیریدها و HDL-C پلاسما می‌شود. این الگوی لیپوپروتئینی متمایز از سایر موارد است چون سطح تری‌گلیسیرید و HDL-C پلاسما نوعاً ارتباط معکوسی با یکدیگر دارند. هنگام شروع تجویز قرص‌های ضدبارداری یا درمان جایگزینی استروژن پس از یائسگی، باید سطح تری‌گلیسیریدهای پلاسما را کنترل کرد تا مطمئن شویم که افزایش تولید VLDL منجر به هیپرتری‌گلیسیریدمی شدید نمی‌شود. استفاده از فرآورده‌هایی که مقدار استروژن آنها کم است یا مصرف برچسب‌های (patch) استروژن می‌تواند اثر استروژن برونزاد بر لیپیدها را به حداقل برساند.

### علل ارثی کاهش سطح لیپوپروتئین‌های حاوی آپو B

غلظت کمتر از ۶۰mg/dL برای LDL-C نامعمول است. گرچه در برخی موارد، اندازه LDL-C در این مقادیر می‌تواند بازتابی از سوءتغذیه یا یک بیماری مزمن شدید باشد، LDL-C کمتر از ۶۰mg/dL در یک فرد سالم مطرح‌کننده یک وضعیت ارثی است. مهم‌ترین علل ارثی LDL-C پایین، در اینجا مورد بحث قرار می‌گیرند.

**آبتالیپوپروتئینمی** سنتز و ترشح لیپوپروتئین‌های حاوی آپو B در انتروسیتهای قسمت پروگزیمال روده باریک و در هپاتوسیت‌های کبد، دربرگیرنده مجموعه پیچیده‌ای از رویدادها است که جفت شدن لیپیدهای مختلف به ترتیب با آپو B-48 و آپو B-100 را هماهنگ می‌کنند. آبتالیپوپروتئینمی یک بیماری نادر اتوزوم مغلوب و ناشی از جهش‌های از بین برنده عملکرد در ژن کدکننده پروتئین میکروزومی انتقال‌دهنده تری‌گلیسیرید<sup>۱</sup> (MTP)؛ نام ژن (MTTP) است؛ MTP پروتئینی است که لیپیدها را به ترتیب در روده و کبد به کیلومیکرونهای نوساخته و VLDL منتقل می‌کند. سطح پلاسمایی کلاسترول و تری‌گلیسیرید در این اختلال بسیار پایین است و هیچ کیلومیکرون، VLDL، LDL، یا آپو B در پلاسما قابل شناسایی نیست. سطح پلاسمایی لیپید و آپو B در والدین بیماران مبتلا به

اندازه‌گیری فعالیت لیپاز کبدی در پلاسما پس از تزریق هیارین و / یا اثبات جهش‌های منجر به فقدان عملکرد در هر دو آلل HL/LIPC تأیید می‌شود. به دلیل تعداد اندک بیماران مبتلا به کمبود لیپاز کبدی، همراهی و ارتباط این نقص ژنتیکی با بیماری قلبی عروقی آترواسکلروتنیک (ASCUD) کاملاً روشن نشده است، گرچه بیمارانی با نقص لیپاز کبدی که CVD زودرس داشته‌اند، شرح داده شده‌اند. همانند FDBL، درمان با اساتین جهت کاهش بقایای لیپوپروتئین‌ها و خطر بیماری قلبی عروقی توصیه می‌شود.

**دیگر علل ثانویه دیس‌لیپیدمی** بسیاری از علل ثانویه دیس‌لیپیدمی قبلاً مورد بررسی قرار گرفتند (جدول ۴-۴۲۱). موارد دیگر در اینجا مورد بحث قرار می‌گیرند.

**اختلالات کبدی (فصل ۳۵۷ را نیز ملاحظه کنید)** از آنجا که کبد محل اصلی تشکیل و پاکسازی لیپوپروتئین‌ها است، بیماری‌های کبدی می‌توانند سطح لیپیدهای پلاسما را از راه‌های مختلفی تحت‌تأثیر قرار دهند. هپاتیت ناشی از عفونت، داروها، یا الکل غالباً با افزایش سنتز VLDL و هیپرتری‌گلیسیریدمی خفیف تا متوسط همراه است. هپاتیت شدید و نارسایی کبدی، به دلیل کاهش ظرفیت بیوسنتز لیپوپروتئین‌ها سبب کاهش چشمگیر کلاسترول و تری‌گلیسیریدهای پلاسما می‌شوند.

کلاستاز با هیپرکلاسترولمی همراه است که گاه می‌تواند بسیار شدید باشد. مسیر اصلی دفع کلاسترول، ترشح آن به داخل صفرا است که یا به‌صورت مستقیم و یا پس از تبدیل شدن به اسیدهای صفراوی صورت می‌گیرد. کلاستاز موجب انسداد این مسیر دفعی بسیار مهم می‌شود. در کلاستاز، کلاسترول آزاد جفت شده با فسفولیپیدها به‌صورت اجزاء یک ذره تیغه‌ای موسوم به  $Lp-X$  به داخل پلاسما ترشح می‌شود. این ذرات، می‌توانند در چین‌های پوستی رسوب کنند و ضایعاتی شبیه به آنچه که در افراد مبتلا به FDBL دیده می‌شود، ایجاد نمایند (گزانتوم مخطط کف‌دستی<sup>۱</sup>). گزانتوم‌های پلانار و بثوری نیز ممکن است در بیماران مبتلا به کلاستاز دیده شوند.

**داروها** بسیاری از داروها اثر قابل‌ملاحظه‌ای بر متابولیسم لیپیدها دارند و می‌توانند تغییرات بارزی در الگوی

1- xanthomata strata palmaris

2- microsomal triglyceride transfer protein

LDL		HDL		VLDL Elevated	IDL Elevated	Chylomicrons Elevated	Lp(a) Elevated
Elevated	Reduced	Elevated	Reduced				
Hypothyroidism	Severe liver disease	Alcohol	Smoking	Obesity	Multiple myeloma	Autoimmune disease	Chronic kidney disease Nephrotic syndrome
Nephrotic syndrome	Malabsorption	Exercise	DM type 2	DM type 2			
Cholestasis	Malnutrition Gaucher's disease	Exposure to chlorinated hydrocarbons	Obesity Malnutrition	Glycogen storage disease	Monoclonal gammopathy	DM type 2	Inflammation Menopause
Acute intermittent porphyria	Chronic infectious disease	Drugs: estrogen	Gaucher's disease	Nephrotic syndrome Hepatitis	Autoimmune disease		Orchidectomy
Anorexia nervosa	Hyperthyroidism			Alcohol			Hypothyroidism
Hepatoma	Drugs: niacin toxicity		Cholesteryl ester storage disease	Renal failure	Hypothyroidism		Acromegaly
Drugs: thiazides, cyclosporin, carbamazepine			Drugs: anabolic steroids, beta blockers	Sepsis			Drugs: growth hormone, isotretinoin
				Stress			
				Cushing's syndrome			
				Pregnancy			
				Acromegaly			
				Lipodystrophy			
				Drugs: estrogen, beta blockers, glucocorticoids, bile acid binding resins, retinoic acid			



آن، اختلال در سرهم کردن و ترشح کیلومیکرون‌ها از انتروسیت‌ها و VLDL از کبد می‌باشد. جهش‌هایی که نتیجه آنها ذرات VLDL حاوی پروتئین آپو B ناقص است، با سرعت بیشتری از گردش خون پاکسازی می‌گردند و لذا بیماران دارای این اختلال، دارای سطوح پایین LDL-C و آپو B می‌باشند. در افراد هتروزایگوت برای این جهش‌ها، معمولاً سطح CDL-C کمتر از ۸۰-۶۰ mg/dL است و همچنین ممکن است سطح پلاسمایی تری‌گلیسرید هم پایین باشد. بسیاری از بیماران مبتلا به FHBL دارای سطح بالای چربی کبد (به دلیل کاهش خروج VLDL) و گاهی افزایش سطح ترانس‌آمینازهای کبدی هستند، گرچه به نظر می‌رسد که در این بیماران به صورت غیرشایع، التهاب و فیروز نیز ایجاد می‌شود.

جهش در هر دو آلل آپو B باعث شکل هوموزایگوت FHBL می‌شود که یک اختلال بسیار نادر با ویژگی‌های مشابه با آبتالیوپروتئینی است که در آن سطح LDL-C و آپو B تقریباً قابل اندازه‌گیری نیست. شدت نقائص نورولوژیک در این فرم هیپوبتالیوپروتئینی از آنچه در آبتالیوپروتئینی دیده می‌شود، کمتر است. هیپوبتالیوپروتئینی هوموزایگوت را می‌توان با تعیین الگوی ارثی سطح پلاسمایی LDL-C از آبتالیوپروتئینی افتراق داد. در والدین افراد مبتلا به آبتالیوپروتئینی، سطح LDL-C و آپو B طبیعی است اما در والدین مبتلایان به هیپوبتالیوپروتئینی هوموزایگوت، پایین است.

**کمبود PCSK9** یک عامل ارثی دیگر که موجب LDL-C پایین می‌شود، وقوع جهش‌هایی از بین‌برنده عملکرد در PCSK9 است. PCSK9، یک پروتئین ترشحی است که به دومن خارج سلولی گیرنده LDL در کبد متصل می‌شود و تخریب گیرنده LDL را تشدید می‌کند. وضعیت هتروزایگوت برای جهش‌های بی‌معنی<sup>۱</sup> در PCSK9 که با سنتز پروتئین تداخل می‌نماید، همراه با افزایش فعالیت گیرنده کبدی LDL و کاهش سطح پلاسمایی LDL-C می‌باشد. این جهش‌ها به ویژه در افراد آفریقایی تبار شایعند. جهش‌های غیرفعال‌کننده ژن PCSK9 در افراد هتروزایگوت، موجب می‌شود که سطح پلاسمایی LDL-C در این افراد در حدود ۳۰-۴۰٪ کاهش داشته باشد و یک اثر محافظتی در مقابل CHD در مقایسه

آبتالیوپروتئینی (که هتروزایگوت‌های اجباری هستند) طبیعی است. آبتالیوپروتئینی معمولاً در اوایل کودکی با اسهال و نقصان رشد به دلیل سوءجذب چربی تظاهر می‌کند. تظاهرات عصبی ابتدایی عبارت‌اند از: فقدان رفلکس‌های وتری عمقی، و سپس کاهش حس موقعیت و ارتعاش قسمت دیستال اندام تحتانی، دیس‌تری، آتاکسی، و بروز حالت اسپاستیک در راه رفتن، که اغلب در دهه سوم یا چهارم زندگی رخ می‌دهد. بیماران مبتلا به آبتالیوپروتئینی همچنین به نوعی رتینوپاتی پیگمانته پیشرونده دچار می‌شوند که به صورت کاهش دید در شب و کاهش قدرت دید رنگی تظاهر می‌کند و متعاقب آن سبب کاهش حدت بینایی در روز و نهایتاً منجر به نابینایی تقریبی می‌شود. وجود دژنراسانس نخاعی مخچه‌ای و رتینوپاتی پیگمانته در این بیماری، به اشتباه تشخیص آتاکسی فریدریش را در بعضی از این بیماران مطرح می‌کند.

اکثر تظاهرات بالینی آبتالیوپروتئینی به دلیل نقائص جذب و انتقال ویتامین‌های محلول در چربی ایجاد می‌شوند. ویتامین E و استرهای رتینیل در حالت طبیعی به وسیله کیلومیکرون‌ها از سلولهای روده به کبد منتقل می‌شوند، و ویتامین E برای انتقال به خارج از کبد و به داخل گردش خون به VLDL وابسته است. افراد مبتلا به آبتالیوپروتئینی، به دلیل ناتوانی در ترشح ذرات حاوی آپو B، دچار کمبود چشمگیر ویتامین E و همچنین کمبود خفیف تا متوسط ویتامین‌های A و K هستند. بیماران مبتلا به آبتالیوپروتئینی، برای اثبات تشخیص و ارائه درمان مناسب، باید به مراکز تخصصی ارجاع داده شوند. درمان شامل استفاده از یک رژیم غذایی کم چربی، پر کالری، و غنی شده با ویتامین همراه با مقادیر زیادی مکمل ویتامین E است. شروع درمان در اولین فرصت ممکن برای جلوگیری از بروز پیامدها و عوارض عصبی (که حتی با درمان مناسب نیز ممکن است پیشرفت کنند) ضروری است؛ برای این بیماری وخیم باید درمانهای جدیدی ابداع کنیم.

**هیپوبتالیوپروتئینی خانوادگی (FHBL)** ای—ن اصطلاح برای اشاره به اختلالی به کار می‌رود که شامل کاهش کلسترول تام، LDL-C و آپو B به دلیل جهش‌های آپو B است. اکثر جهش‌هایی که موجب FHBL می‌شوند، منجر به ایجاد یک پروتئین آپو B ناقص می‌شود که نتیجه

HDL-C پایین در این حالات، بسیار مشاهده می‌شود. به علاوه، بخش اعظمی از بیمارانی که سطح تری‌گلیسیریدی بالا دارند، میزان HDL-C آنها پایین است. بیشتر بیمارانی که HDL-C پایین داشته و به دقت مورد مطالعه قرار گرفته‌اند، دارای کاتابولیسم تسریع شده HDL و آپو A-I مرتبط با آن هستند که به عنوان اساس فیزیولوژیک برای HDL-C پایین در نظر گرفته می‌شود. نکته مهم آنکه، گرچه HDL-C یک زیست - نشانگر مهم در ارزیابی خطر قلبی عروقی محسوب می‌شود، در حال حاضر یک هدف مستقیم جهت مداخله طبی برای افزایش سطح آن به منظور کاهش خطر قلبی عروقی، به شمار نمی‌آید. رویکردهای درمانی خاص در بالین بیمار، نظیر مهارکننده‌های CEPT (که بعداً مورد بررسی قرار می‌گیرد)، توانایی آن را دارند که این الگو را تغییر دهند.

### علل ارثی HDL-C خیلی پایین

جهش ژن‌های خاصی که پروتئین‌های مهم در سنتز و کاتابولیسم HDL را کدگذاری می‌کنند، به تغییرات قابل ملاحظه‌ای در سطح HDL-C پلاسما منجر می‌شود. برخلاف شکل‌های ژنتیکی هیپرکلسترولمی که همواره با آترواسکلروز کرونری زودرس همراه‌اند، شکل‌های ژنتیکی هیپوالفالیوپروتینمی (HDL-C پایین) معمولاً با افزایش آشکار خطر ASCVD، همراه نیستند.

**جهش‌های حذفی در لوکوس ژن‌های آپو A5، آپو A1، آپو C3، آپو A4 و جهش‌های ساختمانی در ژن آپو A1** کمبود ژنتیکی کامل آپو A-I به دلیل حذف ژن آپو A1 سبب فقدان تقریباً کامل HDL در پلاسما می‌شود و به نظر می‌رسد که خطر آترواسکلروز کرونری زودرس را افزایش می‌دهد. ژن‌های کدکننده آپو A5، آپو AI، آپو C3، و آپو A4 به صورت گروهی در کنار یکدیگر در کروموزوم ۱۱ قرار دارند. برخی از بیماران مبتلا به فقدان کامل آپو A-I دارای حذف‌هایی هستند که بیش از یکی از این ژن‌ها را در برمی‌گیرد. وجود آپو A-I برای عملکرد LCAT لازم است. در غیاب LCAT سطح کلسترول آزاد (نه HDL) در پلاسما و بافت‌ها افزایش پیدا می‌کند و با رسوب در قرنیه و پوست، منجر به تشکیل کدورت‌های قرنیه و گزانتوم‌های پلانار می‌شود. بروز زود هنگام CHD کمبود آپو A-I مرتبط است.

با کسانی که این جهش را ندارند به وجود آورد که احتمالاً به دلیل کمتر بودن سطح پلاسمایی کلسترول از بدو تولد است. ملاحظه چنین حالتی، به تولید مهارکننده‌های PCSK9 به عنوان یک رویکرد جدید درمانی برای کاستن از سطح پلاسمایی LDL-C و خطر بیماری قلبی عروقی، انجامید. نوع هوموزیگوت این جهش‌های غیرفعال نیز گزارش شده است که در این بیماران که از جهات دیگر سالم به نظر می‌رسند، سطح LDL-C بسیار پایین است (کمتر از ۲۰ mg/dL). نوعی تغییر توالی ژنی (R46L) با شیوع فراوان‌تر، عمدتاً در افراد اروپایی‌تبار، دیده می‌شود. این جهش باعث اختلال در عملکرد PCSK9 می‌شود ولی آن را کاملاً مختل نمی‌کند. در نتیجه، سطح پلاسمایی LDL-C در بیمارانی که حامل این جهش هستند، کاهش کمتری دارند (در حدود ۲۰-۱۵٪)، در بیماران مبتلا به این جهش، خطر ابتلا به بیماری قلبی عروقی آترواسکلروتیک به میزان ۴۵٪ کاهش می‌یابد.

### اختلالات کاهش کلسترول HDL

کاهش سطح HDL-C از نظر بالینی بسیار شایع است. HDL-C پایین، یک علامت پیش‌بینی کننده مستقل برای نشان دادن خطرات قلبی عروقی است و به شکل منظم در روش‌های استاندارد محاسبه خطر مورد استفاده قرار گرفته است؛ جدیدترین این روش‌ها اخیراً توسط انجمن قلب آمریکا (AHA) / کالج کاردیولوژی آمریکا (ACC) ارائه شده است. با این حال، دخالت یا عدم دخالت مستقیم HDL-C پایین در ایجاد ASCVD هنوز بسیار نامشخص است. متابولیسم HDL، در کنار سایر عوامل محیطی و طبی، تحت تأثیر لیپوپروتئین‌های غنی از تری‌گلیسرید، مقاومت به انسولین و حالات التهابی قرار دارد. بنابراین، سطح HDL-C با تعدادی از عوامل خطر بیماری‌های قلبی عروقی رابطه دارد که همین امر به صورت بالقوه می‌تواند ارتباط معکوس سطح آن با ASCVD را توضیح دهد.

بیشتر بیمارانی که دارای HDL-C پایین هستند، ترکیبی از استعداد ژنتیکی و عوامل ثانوی را با خود دارند. دهها گوناگونی ژنتیکی نشان داده شده‌اند که سطح HDL-C را تحت تأثیر قرار می‌دهند. از آن مهم‌تر، چاقی و مقاومت به انسولین است که اثر سرکوب‌کننده روی HDL-C دارد و

پلازما انتظار می‌رود. LDL-C پلازما نیز پایین است و این می‌تواند خطر آترواسکلروز را تقلیل دهد. هتروزویگوتهای اجباری برای جهش‌های ABCA1 دارای سطوح نسبتاً کاهش یافته HDL-C پلازما هستند (۱۵-۳۰ mg/dL) ولی افزایش خطر CHD زودرس در این بیماران، ثابت نشده است.

**کمبود LCAT خانوادگی** کمبود LCAT یک اختلال اتوزوم مغلوب نادر ناشی از جهش‌های ژن LCAT است (شکل ۳-۴۲۱ را ببینید). LCAT آنزیمی است که در کبد ساخته می‌شود و به پلازما ترشح می‌گردد و در آنجا همراه با لیوپروتئین‌ها گردش می‌کند. این آنزیم به وسیله آپو A-I فعال می‌شود و واسطه استری شدن کلسترول است تا استرهای کلسترل را شکل دهد. لذا در این اختلال، نسبت کلسترول آزاد در لیوپروتئین‌های در گردش افزایش زیادی پیدا می‌کند (از حدود ۲۵٪ به بیش از ۷۰٪ کلسترول تام پلازما). فقدان این آنزیم، تشکیل ذرات بالغ HDL را مختل می‌کند و منجر به کاتابولیسم سریع آپو A-I در گردش می‌شود.

دو شکل ژنتیکی از کمبود LCAT در انسان تشریح شده است: کمبود کامل (که کمبود کلاسیک LCAT نیز خوانده می‌شود) و کمبود نسبی (که بیماری چشم ماهی<sup>۲</sup> نیز نامیده می‌شود). کدورت پیشرونده قرنیه به دلیل رسوب کلسترول آزاد در قرنیه، سطوح بسیار پایین HDL-C پلازما (معمولاً کمتر از ۱۰ mg/dL) و درجات مختلفی از هیپرتری‌لیسردمی از مشخصات هر دو نوع این اختلال هستند. در کمبود نسبی LCAT هیچ عارضه بالینی شناخته شده دیگری وجود ندارد. برعکس، کمبود کامل LCAT با نوعی کم‌خونی همولیتیک و نارسای پیشرونده کلیوی مشخص می‌شود که در نهایت به بیماری کلیوی مرحله نهایی منجر می‌گردد. شگفت آنکه، علی‌رغم سطوح فوق‌العاده پایین HDL-C و آپو A-I پلازما، بروز زودرس بیماری قلبی عروقی آترواسکلویتیک (ASCVD) ویژگی ثابت هیچ یک از دو شکل کمبود کامل یا نسبی LCAT نیست. با سنجش فعالیت LCAT در پلازما یا توالی‌سنجی ژن LCAT در یک آزمایشگاه تخصصی، می‌توان این تشخیص را تایید کرد.

علی‌رغم شناسایی جهش‌های بدمعنی و فاقد معنی در ژن آپو A-I در برخی از بیماران مبتلا به کاهش HDL پلازما (معمولاً ۱۵-۳۰ mg/dL)، جهش‌های مذکور علل بسیار نادری برای کاهش سطح HDL-C به شمار می‌روند. به نظر می‌رسد بیشتر افرادی که به دلیل جهش‌های بدمعنی در آپو A-I سطح پلاسمایی HDL-C پایین دارند، مبتلا به CHD زودرس نمی‌شوند. سطح پلاسمایی HDL-C در بیماران هتروزویگوت برای جانشینی Arg173Cys، (آپو A-I<sup>Milano</sup>)، به دلیل اختلال در فعال‌سازی LCAT و کلیرانس سریع ذرات HDL حاوی آپو A-I غیرعادی بسیار پایین می‌باشد. علی‌رغم سطح پلاسمایی خیلی پایین HDL-C، خطر بروز زودرس CHD (بیماری کرونری قلب) در این بیماران افزایش پیدا نمی‌کند.

تعداد اندکی از جهش‌های بدمعنی خاص در آپو A-I و آپو A-II سبب تشدید ساخته شدن رشته‌های آمیلوئید و بروز آمیلوئیدوز سیستمیک می‌شوند.

**بیماری تانژیر<sup>۱</sup> (کمبود ABCA1)** بیماری تانژیر یک شکل بسیار نادر از کاهش HDL-C پلازما می‌باشد که علت آن جهش‌های ژن کدکننده ABCA1 است. ABCA1، یک ناقل سلولی است که خروج کلسترول استری نشده و فسفولیپیدها از سلولها به طرف آپو A-I را تسهیل می‌کند (شکل ۳-۴۲۱ را ببینید). ABCA1 در کبد و روده، به سرعت لیپیدها را به آپو A-I که از سمت قاعده‌ای - جانبی این بافت‌ها ترشح می‌شود، منتقل می‌کند. در نبود ABCA1، آپو A-I نوپا و متصل به اندکی لیپید، به سرعت از گردش خون پاکسازی می‌شود. بنابراین در مبتلایان به بیماری تانژیر، سطح پلاسمایی HDL-C و آپو A-I پایین است (هر دو کمتر از ۵ mg/dL). این بیماری با انباشت کلسترول در سیستم رتیگولاندوتلیال همراه است که منجر به بزرگی کبد و طحال و همچنین بزرگ شدن و تغییر رنگ لوزه‌ها به خاکستری مایل به زرد یا نارنجی می‌شود که پاتوگنومیک این بیماری است. نوعی نوروپاتی محیطی متناوب (منونوریت مولتی‌پلکس) و یا یک اختلال عصبی شبیه به اسفنگومیلی نیز ممکن است در این اختلال مشاهده شود. بیماری تانژیر احتمالاً با افزایش خطر بیماری آترواسکلویتیک زودرس همراه است، ولی این خطر آن قدر زیاد نیست که از کاهش قابل‌ملاحظه HDL-C و آپو A-I

مختصری افزایش پیدا می‌کند. بر اساس فنوتیپ افزایش HDL-C در کمبود CETP، مهار بوسیله داروها، به عنوان یک روش درمانی جدید برای افزودن سطح HDL-C و کاستن از سطح LDL-C در دست بررسی است اما اینکه این روش به کاهش خطر ASCVD هم می‌انجامد، مشخص نیست.

## غربالگری، تشخیص، و درمان اختلالات متابولیسم لیپوپروتئین

### غربالگری

باید سطح پلاسمایی لیپید و لیپوپروتئین تمام بالغین ترجیحاً پس از یک ناشتایی شبانه ۱۲ ساعته اندازه‌گیری شود. در اکثر آزمایشگاه‌های بالینی مقدار تام کلسترول و تری‌گلیسریدهای پلاسما به صورت آنزیمی اندازه‌گیری می‌شود و سپس به منظور تعیین میزان HDL-C، پس از رسوب لیپوپروتئین‌های حاوی آپو B کلسترول موجود در سرنشت<sup>۲</sup> اندازه‌گیری می‌شود. سپس مقدار LDL-C با استفاده از معادله زیر تخمین زده می‌شود:

$HDL-C = LDL-C - (5 / \text{تری‌گلیسرید})$  - کلسترول تام = LDL-C (مقدار VLDL-C با تقسیم کردن تری‌گلیسرید پلاسما

بر ۵ تخمین زده می‌شود، که نمایانگر نسبت کلسترول به تری‌گلیسرید در ذرات VLDL است). اگر نتایج آزمایش از پلاسما ناشتا به دست آمده باشند و اگر سطح تری‌گلیسریدها کمتر از تقریباً  $200 \text{ mg/dL}$  باشد فرمول فوق (فرمول فرید والد) تا حد معقولی دقیق خواهد بود؛ اگر سطح تری‌گلیسریدها بیشتر از  $400 \text{ mg/dL}$  باشد نمی‌توان از این فرمول استفاده کرد. LDL-C را می‌توان توسط روش‌های متعددی به صورت مستقیم اندازه‌گیری کرد. خطر مطلق قلبی عروقی با استفاده از محاسباتی نظیر محاسبه گر خطر AHA/ACC و طبق داده‌های وسیع حاصل از مشاهدات زیاد تعیین می‌شود.

### تشخیص

اولین و مهم‌ترین اقدام درمانی در یک اختلال لیپیدی، تعیین دسته یا دسته‌های لیپوپروتئینی است که افزایش یا

**هیپوالفالیپوپروتئینمی اولیه** افت سطح پلاسمایی HDL-C («لیپوپروتئین آلفا») را هیپوالفالیپوپروتئینمی می‌نامند. مشخصات هیپوالفالیپوپروتئینمی اولیه عبارتند از: سطح HDL-C پلاسما کمتر از صدک دهم و در عین حال سطوح نسبتاً طبیعی کلسترول و تری‌گلیسرید، فقدان علل ثانویه واضح برای افت HDL-C پلاسما، و فقدان نشانه‌های بالینی کمبود LCAT یا بیماری تانژیر. این سندرم را غالباً «HDL پایین ایزوله»<sup>۱</sup> می‌نامند. سابقه خانوادگی پایین بودن HDL-C، تشخیص یک اختلال ارثی را تسهیل می‌کند که ممکن است از یک الگوی اتوزوم غالب پیروی کند. به نظر می‌رسد که علت متابولیک این بیماری عمدتاً شامل تسریع کاتابولیسم HDL و آپولیپوپروتئین‌های آن باشد. بعضی از این بیماران ممکن است دارای جهش‌های ABCA1 باشند و لذا به لحاظ تکنیکی، به شکل هتروزیگوت بیماری تانژیر دچار هستند. همراهی با افزایش میزان بروز زودرس بیماری کرونری قلب (CHD) در چند خانواده مبتلا به هیپوالفالیپوپروتئینمی اولیه تشریح شده است، هرچند علت بودن این اختلال برای بروز زودرس بیماری روشن نیست. همراهی هیپوالفالیپوپروتئینمی با بروز زودرس CHD ممکن است ناشی از ماهیت خاص نقص ژنی یا به دلیل یک نقص متابولیک زمینه‌ای باشد که به صورت مستقیم یا غیرمستقیم موجب کاهش سطح پلاسمایی HDL-C می‌شود.

### علل ارثی HDL-C خیلی بالا

**کمبود CETP** بروز جهش‌های از بین برنده عملکرد در هر دو آلل ژن کدکننده CETP سبب افزایش چشمگیر سطح HDL-C می‌شود (معمولاً بیش از  $150 \text{ mg/dL}$ ). همان طور که پیشتر اشاره شد، CETP، انتقال استرهای کلستریل از HDL به لیپوپروتئین‌های حاوی آپو B را تسهیل می‌کند (شکل ۳-۴۲۱ را ببینید). فقدان این انتقال، سبب افزایش میزان استرهای کلستریل در HDL و کاهش سطح پلاسمایی LDL-C می‌شود. سرعت پاکسازی ذرات HDL بزرگ و غنی از کلسترول در گردش خون این بیماران، کاهش یافته است. کمبود CETP اولین بار در ژاپن تشخیص داده شد و در خارج از ژاپن، این اختلال بندرت دیده شده است. ارتباط کمبود CETP با خطر ASCVD به طور قطع معلوم نشده و ابهام زیادی پیرامون آن وجود دارد. در افراد هتروزیگوت برای کمبود CETP، سطح HDL-C فقط



باشد (بالتر از صدک ۹۵ برای سن و جنس)، احتمالاً بیمار به یک هیپرکلسترولمی ژنتیکی مبتلا است. در حال حاضر دلیل قانع کننده‌ای برای انجام مطالعات مولکولی و تعیین دقیقتر تشخیص مولکولی وجود ندارد، چون بر درمان بالینی، تأثیری ندارد. شکلهای مغلوب هیپرکلسترولمی شدید، نادر هستند ولی اگر میزان کلسترول در والدین فرد مبتلا به هیپرکلسترولمی شدید، طبیعی باشد، باید ARH، سیتواستروملی و CESD را مطرح نمود. بیماران مبتلا به هیپرکلسترولمی خفیف‌تر که به شکل صفت تک ژنی در خانواده تظاهر نمی‌کند، احتمالاً به هیپرکلسترولمی چند ژنی دچار هستند.

**هیپرلیپیدمی مختلط** شایع‌ترین خطا در تشخیص اختلالات لیپید، در بیماران مبتلا به هیپرلیپیدمی مختلط رخ می‌دهد. افزایش سطوح کلسترول و تری‌گلیسریدهای پلاسما، در بیماران مبتلا به افزایش سطح LDL و VLDL یا افزایش سطح بقایای لیپوپروتئین‌ها دیده می‌شود. قبل از شروع درمان کاهنده لیپید، باید لاکل یکبار آزمایش اندازه‌گیری کمی  $\beta$  برای تعیین نسبت VLDL-C به تری‌گلیسرید پلاسما (ر.ک. به توضیحات FDBL) یا اندازه‌گیری مستقیم LDL-C پلاسما انجام شود تا معلوم شود که آیا علت هیپرلیپیدمی، تجمع بقایا است یا افزایش توأم LDL و VLDL. اندازه‌گیری سطح آپو B پلاسما برای شناسایی بیماران مبتلا به FCHL که ممکن است نیازمند درمان تهاجمی باشند، می‌تواند کمک‌کننده باشد.

### رویکرد به بیمار: اختلالات لیپوپروتئین

اهداف اصلی درمان بالینی در اختلالات لیپوپروتئین، عبارتند از: (۱) جلوگیری از پانکراتیت حاد در بیماران مبتلا به هیپرتری‌گلیسریدمی شدید؛ و (۲) پیشگیری از CVD و حوادث قلبی عروقی مرتبط با آن.

### درمان هیپرتری‌گلیسریدمی شدید برای جلوگیری از پانکراتیت حاد

گرچه ارتباط مشاهده‌گرانه میان هیپرتری‌گلیسریدمی - به ویژه کیلومیکرومی - و پانکراتیت حاد، به خوبی اثبات

کاهش پیدا کرده‌اند. پس از اینکه هیپرلیپیدمی با دقت دسته‌بندی شد، باید سعی کرد تا هر گونه علت ثانویه احتمالی هیپرلیپیدمی رد شود (جدول ۴-۴۲۱). با اینکه در بسیاری از بیماران مبتلا به هیپرلیپیدمی، یک علت اولیه (یا ژنتیکی) برای اختلال لیپیدی وجود دارد، ولی عوامل ثانویه نیز به وفور در ایجاد هیپرلیپیدمی نقش دارند. یک شرح حال اجتماعی، طبی، و خانوادگی دقیق باید اخذ شود. در بررسی اولیه تمام افراد مبتلا به افزایش سطح تری‌گلیسرید، اندازه‌گیری گلوکز ناشتا ضروری است. سندرم نفروتیک و نارسایی مزمن کلیه، با بررسی پروتئین ادرار و کراتینین سرم، باید ارزیابی شوند. آزمایشهای عملکرد کبد برای کنار گذاشتن احتمال هپاتیت و کلاستاز، باید انجام شوند. با اندازه‌گیری TSH سرم باید احتمال هیپوتیروئیدی را بررسی و رد کرد.

پس از کنار گذاشتن علل ثانویه افزایش سطح لیپوپروتئین، باید اختلال لیپیدی اولیه را تشخیص دهیم، چون علت زمینه‌ای، تأثیر قابل ملاحظه‌ای بر خطر بروز CHD، بر پاسخ به درمان دارویی، و نیز بر درمان سایر اعضای خانواده دارد. رسیدن به تشخیص صحیح غالباً مستلزم تهیه شرح حال پزشکی دقیق از خانواده، تحلیل لیپیدها در اعضای خانواده و گاه آزمایش‌های تخصصی است.

**هیپرتری‌گلیسریدمی شدید** اگر سطح تری‌گلیسرید ناشتای پلاسما بیشتر از  $1000 \text{ mg/dL}$  باشد، بیمار کیلومیکرومی دارد. اگر نسبت کلسترول به تری‌گلیسرید بزرگتر از ۱۰ باشد، باید سندرم کیلومیکرومی خانوادگی را در نظر گرفت؛ در این حال، اندازه‌گیری فعالیت LPL پلاسمایی پس از تجویز هپارین می‌تواند به تشخیص کمک کند. بیشتر بالغین مبتلا به کیلومیکرومی، دارای سطوح بالاتر VLDL نیز هستند. این افراد معمولاً دچار اختلالات دارای الگوی مندلی نیستند و به جای آن دارای استعداد ژنتیکی بوده دارای عوامل ثانویه‌ای (رژیم غذایی، چاقی، عدم تحمل به گلوکز، مصرف الکل، درمان با استروژن) هستند که در ایجاد هیپرلیپیدمی سهمیم هستند. چنین بیمارانی در معرض خطر پانکراتیت حاد هستند و لذا این بیماران کاهش سطح تری‌گلیسریدها و در نتیجه کاستن از خطر پانکراتیت باید درمان شوند.

**هیپرکلسترولمی شدید** اگر سطح LDL-C بسیار بالا

بیشتر از  $500\text{mg/dL}$  داشته باشند، نامزد درمان دارویی هستند. سه دسته دارویی برای درمان این بیماران به کار می‌رود: فیبرات‌ها، اسیدهای چرب امگا - ۳ (روغن ماهی)، و نیاسین. به علاوه، استاتین‌ها می‌توانند سطح پلاسمایی تری‌گلیسرید را پایین آورند و خطر ASCVD را کاهش دهند.

**فیبرات‌ها** مشتقات اسید فیبریک، یا فیبرات‌ها، آگونیست‌های یک گیرنده هسته‌ای به نام  $\text{PPAR}\alpha$  هستند که در تنظیم متابولیسم لیپیدها نقش دارد. فیبرات‌ها فعالیت  $\text{LPL}$  را تحریک می‌کنند (تقویت هیدرولیز تری‌گلیسریدها)، سنتز  $\text{apo C-III}$  را کاهش می‌دهند (تقویت پاکسازی بقایای لیپوپروتئین)، باعث پیشبرد  $\text{Bta}$  کسیداسیون اسیدهای چرب می‌شوند، و ممکن است تولید  $\text{VLDL}$  را نیز کاهش دهند. فیبرات‌ها خط اول درمان برای هیپرتری‌گلیسریدمی شدید (بیش از  $500\text{mg/dL}$ ) هستند. این دسته دارویی گاه سطح پلاسمایی  $\text{LDL-C}$  را در بیماران مبتلا به هیپرتری‌گلیسریدمی شدید پایین می‌آورد ولی غالباً آن را افزایش می‌دهد. فیبرات‌ها عموماً بسیار خوب تحمل می‌شوند، ولی همراه با افزایش بروز سنگ صفراوی هستند. فیبرات‌ها، به ویژه هنگامی که با سایر درمان‌های کاهنده لیپید (استاتین‌ها، نیاسین) ترکیب شوند، می‌توانند میوپاتی ایجاد کنند و سطح کراتینین را افزایش دهند. فیبرات‌ها باید در بیماران مبتلا به  $\text{CKD}$  با احتیاط مصرف شوند. نکته مهم آنکه فیبرات‌ها می‌توانند اثر وارفارین و برخی داروهای خوراکی کاهنده گلوکز خون را تقویت کنند؛ لذا در بیمارانی که از این داروها استفاده می‌کنند باید وضعیت ضدانعقادی و سطح گلوکز پلاسما را با دقت کنترل کرد.

**اسیدهای چرب امگا-۳ (روغن ماهی)** اسیدهای چرب امگا - ۳ یا اسیدهای چرب چند غیراشباع امگا-۳ ( $n-3$  PUFAs) که عموماً با عنوان روغن ماهی شناخته می‌شوند، با غلظت زیاد در ماهی و دانه‌های کتان یافت می‌شوند. بر مصرف‌ترین اسیدهای چرب  $n-3$  PUFAs برای درمان انواع هیپرلیپیدمی، دو مولکول فعال در

شده است، هرگز یک کارآزمایی بالینی برای اثبات اینکه مداخله پزشکی در کاهش تری‌گلیسریدها، خطر پانکراتیت حاد را پایین می‌آورد، طراحی یا اجرا نشده است. در عین حال، معمولاً یک مداخله متناسب طبی در بیمارانی که تری‌گلیسریدهای بالای  $500\text{mg/dL}$  دارند برای کاهش خطر پانکراتیت، مدنظر قرار می‌گیرد. در مورد اینکه افراد مبتلا به هیپرتری‌گلیسریدمی شدید در معرض خطر بالا برای ASCVD قرار دارند، اختلاف نظر وجود دارد.

**شیوه زندگی** اصلاح شیوه زندگی در بیماران مبتلا به هیپرتری‌گلیسریدمی شدید، غالباً همراه با کاهش چشمگیر سطح پلاسمایی تری‌گلیسرید می‌باشد. بیمارانی که مصرف الکل دارند باید تشویق شوند که آن را کاهش داده و با ترجیحاً قطع کنند. بیمارانی که هیپرتری‌گلیسریدمی شدید دارند، غالباً از مشاوره با یک متخصص تغذیه که با رژیم غذایی جهت درمان تری‌گلیسرید بالا آشنایی دارد، سود می‌برند. مصرف چربی در رژیم غذایی باید محدود شود تا شکل‌گیری کیلومیکرون در روده، کاهش یابد. از مصرف خیلی زیاد کربوهیدرات‌های ساده باید پرهیز داده شود زیرا انسولین موجب افزایش تولید تری‌گلیسرید در کبد می‌شود. ورزش‌های هوازی و حتی افزایش فعالیت فیزیکی معمولی می‌تواند آثار مثبتی بر کاهش سطح تری‌گلیسریدها داشته باشد و لذا باید به شدت توصیه شود. در بیمارانی که افزایش وزن دارند، کاهش وزن می‌تواند در کم کردن سطح تری‌گلیسریدها، کمک‌کننده باشد. نشان داده شده است که در موارد شدید، جراحی چاقی (bariatric)، نه تنها می‌تواند کاهش وزن مؤثر فراهم کند بلکه به صورت اساسی سطح تری‌گلیسریدهای پلاسما را کاهش می‌دهد.

**درمان دارویی در هیپرتری‌گلیسریدمی شدید** علیرغم مداخلات فوق، در عین حال، بسیاری از بیماران مبتلا به هیپرتری‌گلیسریدمی شدید، نیازمند درمان دارویی می‌باشند (جدول ۵-۴۲۱). بیمارانی که علی‌رغم تغییر فعال شیوه زندگی، باز هم تری‌گلیسرید ناشی



ماکولویاتی از عوارض جانبی ناشایع نیاسین هستند.

## کنترل کلسترول برای پیشگیری از

### بیماری قلبی عروقی

برخلاف هیپرتری گلیسیریدمی و پانکراتیت، اطلاعات وافر و قانع‌کننده‌ای وجود دارد که مداخله طبی برای کاهش LDL-C خطر CVD، از جمله انفارکتوس میوکارد، حمله قلبی و همچنین مرگ‌ومیر را به نحو اساسی کاهش می‌دهد. بنابراین الزامی است که بیماران مبتلا به هیپرکلسترولمی از نظر خطر قلبی عروقی و همچنین نیاز به مداخله طبی، مورد سنجش قرار گیرند. شایان ذکر است که بیماران در خطر بالای CVD که سطح پلاسمایی LDL-C آنها "طبیعی" یا در محدوده میانگین است نیز از مداخله طبی جهت کاهش سطح LDL-C منتفع می‌شوند.

### شیوه زندگی

شیوه زندگی نخستین رویکرد جهت بیماری که دارای هیپرکلسترولمی و خطر بالای قلبی عروقی است، تغییر دادن شیوه زندگی است، به هر نحوی که ضرورت داشته باشد، در بیماران چاق، باید تلاش برای کاهش وزن به حد ایده‌آل، صورت پذیرد. بیماران باید مشاوری تغذیه‌ای جهت کاهش محتوای رژیم غذایی از حیث چربی‌های اشباع، چربی‌های ترانس و کلسترول دریافت نمایند. ورزش هوازی منظم تأثیر نسبتاً ناچیزی بر کاهش سطح LDL-C دارد، گرچه فواید قلبی عروقی مستقل از کاهش LDL را به همراه دارد.

### درمان دارویی برای هیپرکلسترولمی

برای استفاده از درمان دارویی کاهنده LDL (جدول ۵-۴۲۱) (به صورتی که استاتین‌ها در خط اول درمان قرار داشته باشند) بستگی به سطح پلاسمایی LDL-C و میزان خطر قلبی عروقی دارد. به طور کلی، بیمارانی که یک اختلال مندلی افزایش LDL-C نظیر FH دارند، در معرض افزایش خطر CVD در تمام طول عمر قرار دارند؛ بنابراین درمان بزرگسالان باید هر چه زودتر آغاز شود؛ در

روغن ماهی به نامهای دکوزاهگزانوئیک اسید<sup>۱</sup> (EPA) و دکوهگزانوئیک اسید<sup>۲</sup> (DHA) هستند. اسیدهایی چرب n-3 PUFAs به صورت تغلیظ شده در فرص‌هایی ساخته شده‌اند و مصرف آنها به مقدار ۳-۴g در روز می‌تواند سطح تری‌گلیسیریدها را در حالت ناشتا کاهش دهد. روغن ماهی یک انتخاب منطقی به عنوان خط اول درمان بیماران مبتلا به هیپرتری گلیسیریدمی شدید (بیش از ۵۰۰mg/dL) به منظور پیشگیری از پانکراتیت به شمار می‌رود. روغن ماهی در بعضی از بیماران می‌تواند سطح LDL-C پلاسما را افزایش دهد. به‌طور کلی انواع روغن ماهی به خوبی قابل تحملند و مهم‌ترین عارضه آنها سوءهاضمه است و لافل در مقادیر زیر ۳-۴g بی‌خطر به نظر می‌رسند؛ اما ممکن است با طولانی شدن زمان خونریزی<sup>۳</sup> همراه باشند.

اسیدنیکوتینیک نیکوتینیک اسید یا نیاسین یکی از ویتامین‌های گروه B است که بیش از ۵۰ سال برای کاهش لیپیدها مورد استفاده قرار گرفته است. نیاسین لیپولیز را از طریق تأثیر روی گیرنده GPR109A در سلول‌های چربی مهار می‌کند و اثراتی هم روی متابولیسم کبدی لیپید دارد که به خوبی شناخته نشده است. نیاسین سطح پلاسمایی تری‌گلیسیریدها و LDL-C را افزایش داده و همچنین موجب افزایش سطح HDL-C نیز می‌شود. به دلیل وجود عوارض متعدد و مصرف سخت آن، این دارو در بهترین حالت در رده سوم درمان هیپرتری گلیسیریدمی شدید قرار می‌گیرد. درمان با نیاسین عموماً با مقادیر کم شروع می‌شود و سپس به تدریج افزایش می‌یابد. شایع‌ترین عارضه جانبی آن برافروختگی پوستی است که به واسطه فعال شدن گیرنده GPR109A در پوست، رخ می‌دهد. نیاسین می‌تواند موجب سوءهاضمه شود و ممکن است ریفلاکس مری و زخم پپتیک را تشدید نماید. به طور تقریبی افزایش مختصر ترانس‌آمینازها در ۱۵٪ بیمارانی که با انواع نیاسین درمان شده‌اند، اتفاق می‌افتد. نیاسین می‌تواند سطح اسید اوریک پلاسما را بالا ببرد و حمله‌های نقرس را در افراد مستعد، تسریع نماید. آکانتوز نیگریکانس (یک ضایعه پوستی خشن و تیره) و

1- eicosapentaenoic acid

2- docosahexaenoic acid

3- bleeding time

جدول ۵- ۴۲۱		خلاصه‌ای از داروهای اصلی مورد استفاده برای درمان دیس لیپیدمی			
عوارض جانبی شایع	مکانیسم	حداکثر مقدار	مقدار شروع	اندیکاسیونهای اصلی	دارو
مسالاری، آرترا لژی، افزایش ترانس آمینازها، سوءهاضمه	↓ سنتز کلاسترول، ↑ گیرنده‌های کبدی LDL، ↓ تولید VLDL			افزایش LDL-C	مهارکننده‌های HMG-CoA
				افزایش CV	رذگاز (استاتین‌ها)
					لوواستاتین <sup>۱</sup>
					پراواستاتین <sup>۲</sup>
					سیمواستاتین <sup>۳</sup>
					فلوواستاتین <sup>۴</sup>
					آتورواستاتین <sup>۵</sup>
					روزوواستاتین <sup>۶</sup>
					پیتاواستاتین <sup>۷</sup>
افزایش ترانس آمینازها	↓ جذب کلاسترول ↑ گیرنده‌های LDL			افزایش LDL-C	مهارکننده‌های جذب کلاسترول
نفخ، یبوست، افزایش تری گلیسریدها	↑ دفع اسیدهای صفراوی و ↑ گیرنده‌های LDL			افزایش LDL-C	ازیمب <sup>۸</sup>
					داروهای متصل‌شونده به اسید صفراوی
					کلتیرامین
					کلتینول
					کسلولام
بی‌افروختگی حاد؛ ناراحتی گوارشی؛ افزایش گلوکز، اسید اوریک، و آزمونهای عملکرد کبد	↓ سنتز VLDL			افزایش TG، LDL-C	نیوکونیک اسید
					فوری رهش
					پیوسته رهش
					طولانی رهش
					خواب
سوءهاضمه، مسالاری، سنگهای صفراوی، افزایش ترانس آمینازها	↑ LPL، ↓ سنتز VLDL			افزایش TG	مشتقات اسید فیبریک
					جمفیروزیل
					فئوفیرات



خلاصه‌ای از داروهای اصلی مورد استفاده برای درمان دیس‌لیپیدمی (ادامه)

جدول ۵-۴۲۱

عوارض جانبی شایع	مکانیسم	حداکثر مقدار	مقدار شروع	اندی‌کاسیونهای اصلی	دارو
سوءهاضمه، یوی ماهی در دهان	↑ TG کاناوولیسم	۴g در روز	۴g در روز	TG افزایش	اسیدهای چرب امگا ۳ انیل استراسید چرب امگا ۳ ایکوزانیت انیل
تهوع، اسهال، افزایش چربی کبدی	↓ VLDL سنتز	۶mg در روز	۵mg در روز	هیپرکلسترولمی خانوادگی	مهارکننده‌های MTP
واکنش در محل تزریق، علائم شبیه سرماخوردگی، افزایش چربی کبدی	↓ VLDL سنتز	۲۰mg زس‌پوستی در هفته	۲۰mg زس‌پوستی در هفته	هیپرکلسترولمی خانوادگی	لومی‌تاید مهارکننده‌های آ‌بو B مپوروس

۱. (Colesevelam), ۲. (Pravastatin), ۳. (Simvastatin), ۴. (Fluvastatin), ۵. (Atorvastatin), ۶. (Rosuvastatin), ۷. (Pitavastatin), ۸. (Ezetimibe), ۹. (Colestyramine), ۱۰. (Lipid A)

را به شیوه‌ی وابسته به دوز کاهش می‌دهند، و این اثرشان تقریباً متناسب با تأثیر آنها در کاهش LDL-C است [در صورتی که تری‌گلیسریدها کمتر از ۴۰۰ mg/dL باشند]. استاتین‌ها تأثیر نسبتاً اندکی در افزایش HDL دارند (۵ تا ۱۰٪) و این اثر معمولاً وابسته به دوز نیست. استاتین‌ها به خوبی تحمل می‌شوند و می‌توان آنها را به صورت قرص و یکبار در روز مصرف کرد. عوارض جانبی بالقوه آنها عبارت‌اند از: سوءهاضمه، سردرد، خستگی، و دردهای عضلانی یا مفصلی. میوپاتی شدید و حتی رابدومیولیز بندرت رخ می‌دهند. خطر میوپاتی ناشی از مصرف استاتین‌ها در افراد مسن، کم‌بیه، و در صورت وجود نارسایی کلیوی و یا تجویز همزمان داروهایی که در متابولیسم استاتین‌ها اختلال ایجاد می‌کنند افزایش می‌یابد؛ داروهای مذکور عبارت‌اند از: اریترومايسين و آنتی‌بیوتیک‌های مشابه آن، داروهای ضد قارچ، داروهای سرکوب‌کننده ایمنی، و مشتقات اسید فیبریک (بویره جمفیروزیل). با دقت در انتخاب بیماران، اجتناب از مصرف داروهای متداخل، و درخواست از بیمار برای تماس فوری با پزشک در صورت بروز درد عضلانی غیرقابل توجه، معمولاً می‌توان از بروز میوپاتی شدید جلوگیری کرد. در صورت بروز علائم عضلانی باید سطح کراتین کیناز (CK) پلاسما را اندازه‌گیری کرد تا میوپاتی از میالژی افتراق داده شود؛ در بیماران تحت درمان با استاتین‌ها، نیازی به پایش سطح سرمی CK به صورت معمول وجود ندارد، چون افزایش CK بدون وجود علائم نمی‌تواند بروز میوپاتی را پیش‌بینی کند و لزوماً نشان‌دهنده نیاز به قطع مصرف دارو نیست.

یکی دیگر از عوارض جانبی درمان با استاتین‌ها، افزایش ترانس‌آمینازهای کبدی (ALT و AST) است. این آنزیم‌ها را باید قبل از شروع درمان، ۲ تا ۳ ماه پس از شروع درمان، و سپس هر سال یکبار ارزیابی کرد. افزایش قابل ملاحظه ( $> 3$  برابر بالاترین حد طبیعی) ترانس‌آمینازها نسبتاً بندرت رخ می‌دهد، و در صورت افزایش خفیف تا متوسط (۳-۱۰ برابر طبیعی) ترانس‌آمینازها در غیاب علائم، قطع مصرف دارو الزامی نیست. هپاتیت بالینی شدید مرتبط با مصرف استاتین‌ها

برخی موارد لازم است درمان از کودکی شروع شود. در غیر این صورت، تصمیم در جهت شروع درمان دارویی کاهنده LDL، عموماً به وسیله میزان خطر قلبی عروقی، تعیین می‌شود. در بیماران مبتلا به CVD ثابت شده، درمان با استاتین؛ بوسیله داده‌های حاصل از کارآزمایی‌های بالینی، تأیید شده است و در نتیجه، درمان بدون توجه به سطح LDL-C باید آغاز شود. در افراد بالای ۴۰ سال که علائم بالینی CVD را ندارند، محاسبه ریسک AHA/ACC، می‌تواند خطر مطلق ۱۰ ساله برای CVD را تعیین کند.

(<http://my.americanheart.org/professional/statement>

[guidelines/preventionguidelines/prevention\\_Guidelines\\_UCM\\_457698\\_Subhomepage.jsp](http://my.americanheart.org/professional/statement))

براساس دستورالعمل‌های فعلی، در صورتی که خطر CVD در ۱۰ سال آینده بیش از ۷/۵ درصد باشد، درمان با استاتین بدون توجه به سطح LDL-C ارزشمند است. در بیماران جوان‌تر، تعیین میزان خطر ابتلا به CVD در تمام عمر می‌تواند در مورد تصمیم به شروع درمان با استاتین، اطلاعاتی به دست دهد.

**مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکناز**  
(استاتین‌ها) استاتین‌ها HMG-CoA ردوکناز را که یک آنزیم کلیدی در بیوسنتز کلسترول است، مهار می‌کنند. از طریق مهار بیوسنتز کلسترول، استاتین‌ها سبب افزایش فعالیت گیرنده LDL در کبد و تسریع پاکسازی LDL در گردش خون می‌شوند و یک کاهش وابسته به دوز را در LDL-C پلاسما سبب می‌شوند. از نظر پاسخ اولیه به یک استاتین، تفاوت‌های چشمگیری میان افراد مختلف وجود دارد، ولی پس از اینکه بیمار تحت درمان با این داروها قرار گرفت، دو برابر کردن مقدار مصرف دارو موجب تقریباً ۶٪ کاهش بیشتر در LDL-C پلاسما می‌شود. استاتین‌هایی که در حال حاضر در دسترس هستند از نظر تأثیر در کاهش LDL-C با یکدیگر متفاوت‌اند (جدول ۵-۴۲۱). هنوز شواهدی مبنی بر مزیت هیچ یک از استاتین‌های مختلف بر سایر داروهای این گروه (مستقل از اثرشان بر LDL-C) در دست نمی‌باشد. استاتین‌ها همچنین تری‌گلیسریدهای پلاسما

داروهای متصل شونده به اسید صفراوی (رزین‌ها) این داروها در روده به اسیدهای صفراوی متصل می‌شوند و دفع آنها از مدفوع را افزایش می‌دهند (بجای بازجذب از ایلئوم). به منظور حفظ ذخیره کافی اسیدهای صفراوی، کبد کلسترول را در مسیر سنتز اسیدهای صفراوی مصرف می‌کند. کاهش محتوای کلسترول داخل سلولی کبد، سبب افزایش گیرنده LDL و تقویت پاکسازی LDL از پلاسما می‌شود. رزین‌های اسید صفراوی، نظیر کلستیرامین، کلستیلول<sup>۲</sup> و کلسولام<sup>۳</sup> (جدول ۵-۴۲۱)، اصولاً سطح LDL-C پلاسما را کاهش می‌دهند ولی می‌توانند تری‌گلیسریدهای پلاسما را نیز افزایش دهند. بنابراین بیماران مبتلا به هیپرتری‌گلیسریدی را نباید با رزین‌های اسید صفراوی درمان کرد. کلستیرامین و کلستیلول رزین‌های نامحلولی هستند که باید با مایعات مخلوط شوند. کلسولام به شکل قرص در دسترس است، ولی عموماً برای کاهش مؤثر LDL-C باید روزانه ۶ تا ۷ قرص آن را مصرف کرد. اکثر عوارض جانبی رزین‌ها محدود به دستگاه گوارش هستند و نفخ و یبوست از جمله آنها می‌باشند. رزین‌های اسید صفراوی به صورت سیستمیک جذب نمی‌شوند و بسیار بی‌خطرند. به همین دلیل داروی انتخابی کاهنده کلسترول برای کودکان، زنان شیرده، زنان باردار و زنان در سنین باروری محسوب می‌شوند. این داروها در ترکیب با استاتین‌ها و نیز در ترکیب با ازتیمیب مؤثرند و مخصوصاً به همراه یک یا هر دوی این داروها، برای درمان مبتلا به هیپرکلسترولمی شدید با آنهایی که نمی‌توانند استاتین‌ها را تحمل کنند، مفید هستند.

داروهای تخصصی برای هیپرکلسترولمی خانوادگی هوموزیگوت دو داروی کم مصرف (Orphan) به طور اختصاصی برای درمان FH هوموزیگوت تأیید شده‌اند. این دو دارو عبارتند از یک مولکول کوچک مهارکننده MTP به نام لومی تایید و یک اولیگونوکلوئید آنتی سنس بر علیه آپو B به نام میومرسن. این داروها تولید VLDL و سطح LDL-C را در بیماران FH هوموزیگوت کاهش

فوق‌العاده نادر است، و در حال حاضر تمایل به کاهش دفعات پایش ترانس آمینازها در بیمارانی که از این داروها استفاده می‌کنند، افزایش یافته است. افزایش آنزیم‌های کبدی که در ارتباط با مصرف استاتین‌ها رخ می‌دهد پس از قطع مصرف این داروها برطرف می‌شود.

در مجموع به نظر می‌رسد که استاتین‌ها داروهای بسیار بی‌خطری هستند. متآنالیز کارآزمایی‌های بالینی بزرگ، تصادفی شده، و شاهد دار، هیچ گونه افزایش بیماری‌های عمده غیرقلبی به جز دیابت نوع ۲ را با مصرف استاتین‌ها نشان نداده‌اند. درصد بسیار کمی از کسانی که استاتین دریافت می‌کنند دچار دیابت می‌شوند اما منافع مرتبط با کاهش حوادث قلبی عروقی بر افزایش بروز دیابت، غلبه دارد. استاتین‌ها دسته دارویی انتخابی برای کاهش LDL-C به شمار می‌روند و در مجموع رایج‌ترین و پرکاربردترین دسته دارویی کاهنده لیپیدها محسوب می‌شوند.

مهارکننده‌های جذب کلسترول منشأ کلسترول موجود در مجرای روده باریک، رژیم غذایی (حدود یک سوم) و صفرا (حدود دو سوم) است. کلسترول به شکل فعال توسط انتروسیست‌ها و از طریق فرآیندی که پروتئین NPCIL1 در آن نقش دارد، جذب می‌شود. ازتیمیب<sup>۱</sup> (جدول ۵-۴۲۱) یک مهارکننده جذب کلسترول است که مستقیماً به NPCIL1 متصل می‌شود و آن را مهار می‌کند و از جذب روده‌ای کلسترول جلوگیری می‌نماید. معلوم شده است که مصرف ازتیمیب با مقدار ۱۰ mg سبب مهار جذب کلسترول به میزان تقریباً ۶۰٪ در انسان می‌شود که نتیجه آن، کاهش انتقال استرول‌های غذایی به کبد و افزایش بروز گیرنده کبدی LDL است. میانگین کاهش LDL-C پلاسما با مصرف ازتیمیب (۱۰ mg)، ۱۸٪ است، و اگر همراه با یک داروی استاتینی مصرف شود، تأثیر بیشتری خواهد داشت. تأثیر این دارو بر سطح TG و HDL-C ناچیز است. اگر ازتیمیب همراه با یک داروی استاتینی مصرف شود، پایش ترانس آمینازهای کبدی توصیه می‌شود. تنها نقش ازتیمیب در درمان تک‌دارویی در سیتواسترولمی و در بیمارانی است که استاتین‌ها را تحمل نمی‌کنند.

1- ezetimibe

2- colestipol

3- colesevelam



و هیپرتانسیون (جدول ۱-۴۲۲).

**اپیدمیولوژی**

پرجالش‌ترین جنبه تعرف سندرم متابولیک، اندازه‌ی دور کمر است. محیط داخل شکمی (بافت چربی احشایی) ارتباط بسیار زیادی با مقاومت به انسولین و خطر دیابت و CVD دارد و با هر اندازه‌ی کمر، توزیع بافت چربی بین بافت زیر جلدی و ذخایر احشایی بسیار متغیر است. بدین‌ترتیب، در جمعیت‌های مختلف با اندازه‌های کمر مشابه، میزان خطر کم یا زیاد است. وجود این تفاوت‌ها در بین افراد مختلف در دامنه اندازه‌های کمر بازتابی از میزان خطر در محل‌های جغرافیایی متفاوت است (جدول ۱-۴۲۲).

شیوع سندرم متابولیک در کشورهای مختلف متغیر است، این امر تا حدی مربوط می‌شود به سن و نژاد جمعیت‌های مختلف و معیارهای تشخیصی مختلف. به طور کلی، شیوع سندرم متابولیک با افزایش سن بیشتر می‌شود. بیشترین میزان شیوع این سندرم در بومیان آمریکا است که تقریباً ۶۰٪ زنان و ۴۵٪ مردان سنین ۴۹-۴۵ سال این منطقه، حائز معیارهای سومین میزگرد برنامه ملی آموزش کلسترول، درمان بزرگسالان (NCEP:ATP III)<sup>۱</sup> هستند. در ایالات متحده، شیوع سندرم متابولیک در مردان آفریقایی‌تبار (سیاه‌پوستان) کمتر ولی در زنان مکزیک‌تبار بیشتر است. براساس اطلاعات بدست آمده از سومین برنامه بررسی نقش تغذیه در سلامت ملی (۱۹۹۹-۲۰۰۰ NHANES)<sup>۲</sup>، در ایالات متحده، شیوع سندرم متابولیک با اصلاح نسل، در افراد بزرگسال غیرمبتلا به دیابت در مردان و زنان به ترتیب ۲۸٪ و ۳۰٪ می‌باشد. یک مطالعه هم‌گروهی (cohort) در فرانسه نشان داد که شیوع سندرم متابولیک در مردان و زنان ۶۰-۳۰ سال، کمتر از ۱۰٪ است، هر چند ۱۷/۵٪ افراد سنین ۶۴-۶۰ سال مبتلا به این سندرم هستند. با شیوع بیشتر صنعتی شدن، میزان چاقی در سرتاسر جهان افزایش یافته است که به نظر می‌رسد نقش قابل توجه‌ای در

می‌دهند. با توجه به مکانیسم عمل، هر یک از این دو دارو، چربی کبدی را افزایش می‌دهند که تبعات درازمدت آن، ناشناخته است. به علاوه، لومی‌تاید، عوارض جانبی گوارشی و میومرسن با واکنش‌های پوستی و علائم شبیه سرماخوردگی، همراه هستند.

**آفرز LDL** بیماری‌رانی که علی‌رغم درمان دارویی بهینه با دارویی که قادر به تحمل آن هستند، هنوز به شدت هیپرکلسترولمیک هستند، نامزد آفرز LDL می‌باشند. در این روند، پلاسمای بیمار از روی یک ستون عبور داده می‌شود که به طور انتخابی، LDL را حذف می‌کند و پلاسمای با LDL پایین به بیمار بازگردانده می‌شود. بیماری‌رانی که تحت درمان ترکیبی با حداکثر میزان قابل تحمل دارو هستند و CHD و سطح پلاسمای LDL-C بیشتر از ۲۰۰ mg/dL دارند یا بیماری‌رانی که CHD ندارند اما دارای سطح پلاسمای LDL-C بیشتر از ۳۰۰ mg/dL هستند، نامزد آفرز LDL به صورت یک هفته در میان باید به یک مرکز تخصصی لیپید ارجاع داده شوند.

**سندرم****۴۲۲****متابولیک**

Robert H. Eckel

سندرم متابولیک (سندرم X، سندرم مقاومت به انسولین) شامل مجموعه‌ای از اختلالات متابولیک است که بیمار را در معرض خطر بیماری‌های عروق کرونر (CVD) و دیابت قندی (DM) قرار می‌دهد. از زمان تعریف این سندرم در سال ۱۹۹۸ و بدست آمدن شواهد بالینی جدید و تجزیه و تحلیل اطلاعات توسط سازمان‌های حرفه‌ای و کنفرانس‌های مختلف، معیارهای این سندرم تغییر یافته‌اند. تظاهرات اصلی سندرم متابولیک عبارتند از چاقی مرکزی، هیپرتری‌گیسیریدمی، کاهش کلسترول HDL، هیپرگیسمی،

1- Apheresis

2- National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III

3- National Health and Nutrition Examination Survey III



جدول ۱-۴۲۲ معیارهای سندرم متابولیک براساس سومین میزگرد NCEP:ATP III در سال ۲۰۰۱ و معیارهای IDF			
معیارهای NCEP:ATP III		معیارهای IDF برای چاقی مرکزی <sup>a</sup>	
سه مورد یا بیشتر از موارد زیر:		مردان	زنان
چاقی مرکزی: اندازه دور کمر بیشتر از ۱۰۲cm در مردان و بیشتر از ۸۸cm در زنان		≥۹۴cm	≥۸۰cm
هیپرتری گلیسیرید: تری گلیسیرید بیشتر با مساوی ۱۵۰mg/dL یا مصرف دارو		≥۹۰cm	≥۸۰cm
HDL پایین: کمتر از ۴۰mg/dL و ۵۰mg/dL به ترتیب: یا مصرف دارو		≥۸۵cm	≥۹۰cm
هیپرتانسیون:		دو یا بیش دو مورد از موارد زیر:	
فشار خون سیستولی مساوی یا بیش از ۱۳۰mm یا فشار خون دیاستولی مساوی یا بیش از ۸۰mm یا مصرف دارو		تری گلیسیرید ناشتا < ۱۵۰mg/dL یا مصرف دارو	
گلوکز بلاسما در حالت ناشتا مساوی یا بیش از ۱۰۰mg/dL یا مصرف دارو		HDL < ۴۰mg/dL و < ۵۰mg/dL به ترتیب در مردان و زنان، یا مصرف دارو	
یا تشخیص قلی دیابت نوع ۲		فشار خون سیستولی < ۱۳۰mm یا دیاستولی < ۸۵mm یا تشخیص قلی فشار خون یا مصرف دارو	
		گلوکز بلاسما در حالت ناشتا < ۱۰۰mg/dL یا تشخیص قلی دیابت نوع ۲	

a. در این آنالیز، از آستانه‌های زیر برای اندازه‌گیری دور کمر استفاده شده است: مردان سفیدپوست  $\leq ۹۴\text{cm}$ ؛ مردان آمریکایی آفریقایی تبار  $\leq ۹۴\text{cm}$ ؛ مردان آمریکایی مکزیک تبار  $\leq ۹۰\text{cm}$ ؛ زنان سفیدپوست  $\leq ۸۰\text{cm}$ ؛ زنان آمریکایی آفریقایی تبار  $\leq ۸۰\text{cm}$ ؛ زنان آمریکایی مکزیک تبار  $\leq ۸۰\text{cm}$ . برای افراد سایر نژادها - از جمله افراد چند نژادی، یک‌بار از آستانه دور کمر اروپایی‌ها ( $\leq ۹۴\text{cm}$  برای مردان و  $\leq ۸۰\text{cm}$  برای زنان) و یک‌بار از آستانه دور کمر مردمان مناطق جنوب آسیا ( $\leq ۹۰\text{cm}$  برای مردان و  $\leq ۸۰\text{cm}$  برای زنان) استفاده شد. برای سایر افراد آمریکایی لاتین تبار از آستانه دور کمر اقوام آمریکایی مرکزی و جنوبی استفاده شد.

طبیعی برخوردارند نیز به انسولین مقاوم بوده و مبتلا به این سندرم باشند.

**شیوه زندگی کم تحرک** عدم تحرک فیزیکی، پیش‌گوکننده وقایع عروق کرونر و مرگ‌ومیر ناشی از آن می‌باشد. بسیاری از علائم سندرم متابولیک از جمله افزایش بافت چربی (عمدتاً مرکزی)؛ کاهش کلسترول HDL؛ و افزایش احتمالی تری‌گلیسیریدها، فشار خون، و گلوکز در افرادی که از نظر ژنتیکی مستعد هستند، از نداشتن تحرک فیزیکی نشأت می‌گیرند. احتمال خطر ابتلا به سندرم متابولیک در افرادی که بیش از ۴ ساعت در روز به تماشای تلویزیون یا ویدئو یا استفاده از کامپیوتر می‌پردازند نسبت به افرادی که کمتر از یک ساعت در روز به این فعالیت‌ها مشغولند، دو برابر افزایش می‌یابد.

**پیری** ۵۰٪ آمریکایی‌های مسن‌تر از ۵۰ سال مبتلا به سندرم متابولیک هستند. درصد ابتلای زنان مسن‌تر از ۶۰

افزایش سندرم متابولیک داشته باشد. بعلاوه، با افزایش شیوع و شدت چاقی در کودکان، تظاهرات سندرم متابولیک در این گروه سنی در حال ظهور هستند.

**شکل ۱-۴۲۲**، فراوانی توزیع ۵ علامت اصلی سندرم متابولیک را به صورت خلاصه، در ایالات متحده (NHANES III) نشان می‌دهد. افزایش اندازه دور کمر در زنان و هیپرتری گلیسیرید ناشتا ( $> ۱۵۰\text{mg/dL}$ ) و کاهش سطح کلسترول HDL و هیپرگلیسمی در مردان بیشتر است.

## عوامل خطر ساز

**اضافه وزن / چاقی** هر چند اولین توصیف سندرم متابولیک در اوایل قرن ۲۰ صورت گرفت، اما همه‌گیری جهانی اضافه وزن / چاقی مسؤول شناخت اخیر این سندرم بوده است. چربی مرکزی تظاهر اصلی این سندرم، بیانگر این حقیقت است که ارتباط قوی بین اندازه دور کمر و افزایش چربی‌های بدن مسؤول شیوع این سندرم است. اما به هر حال، علی‌رغم اهمیت چاقی، ممکن است بیمارانی که از وزن

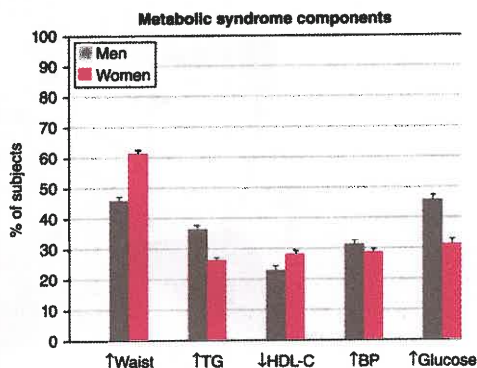
تغذیه، فعالیت فیزیکی، کاهش وزن، و در برخی موارد عوامل دارویی) می‌توان شیوع این سندرم را کاهش داد.

**لیپودستروپی** به‌طور کلی اختلالات لیپودستروفیک همراه با سندرم متابولیک وجود دارند. هم اشکال ژنتیکی لیپودستروپی (نظیر لیپودستروپی نسبی ارثی (Dunnigan-Berardinelli-seip)، هم اشکال اکتسابی لیپودستروپی (نظیر لیپودستروپی مرتبط با HIV در بیمارانی که تحت درمان با داروهای بسیار مؤثر ضد رتروویروس) ممکن است منجر به مقاومت شدید به انسولین و بسیاری از علائم سندرم متابولیک شوند.

### سبب‌شناختی

**مقاومت به انسولین** مقاومت به انسولین، پذیرفته‌شده‌ترین فرضیه در توصیف پاتوفیزیولوژی سندرم متابولیک است و در اثر وجود نقص ناشناخته‌ای در اثر انسولین ایجاد می‌شود. مقاومت به انسولین با هیپرانسولینمی پس از غذا شروع شده و بدن‌بال آن بیمار دچار هیپرانسولینمی ناشتا و در نهایت هیپرگلیسمی می‌شود.

اولین عامل اصلی دخیل در ایجاد مقاومت به انسولین، فراوانی بیش از حد اسیدهای چرب در گردش است (**شکل ۲-۴۲۲**). اسیدهای چرب آزاد متصل به آلبومین پلاسما (FFAs) عمدتاً در اثر فعالیت لیپاز حساس به هورمون از ذخایر تری‌گلیسیرید بافت چربی آزاد می‌شوند. اسیدهای چرب در اثر لیپولیز لیپوپروتئین‌های غنی از تری‌گلیسیرید بافت چربی توسط لیپوپروتئین لیپاز (LPL) نیز ایجاد می‌شوند. انسولین هم اثر ضد لیپولیز داشته و هم فعالیت لیپوپروتئین لیپاز را در بافت چربی تحریک می‌کند. باید توجه کرد که مهار لیپولیز بافت چربی، حساس‌ترین مسیر اثر انسولین است. بنابراین، در مقاومت به انسولین، با افزایش لیپولیز، اسیدهای چرب بیشتری تولید می‌شود و اثر ضد لیپولیز انسولین بیشتر کاهش می‌یابد. افزایش اسیدهای چرب، دسترسی به سوبسترا را افزایش داده و با تغییر مسیر انتقال پیام، باعث مقاومت به انسولین می‌شوند. اسید چرب با مختل کردن جذب گلوکز توسط انسولین، به صورت تری‌گلیسیرید در عضلات اسکلتی و قلبی تجمع می‌یابند، در حالی که تولید گلوکز در کبد افزایش یافته و به صورت

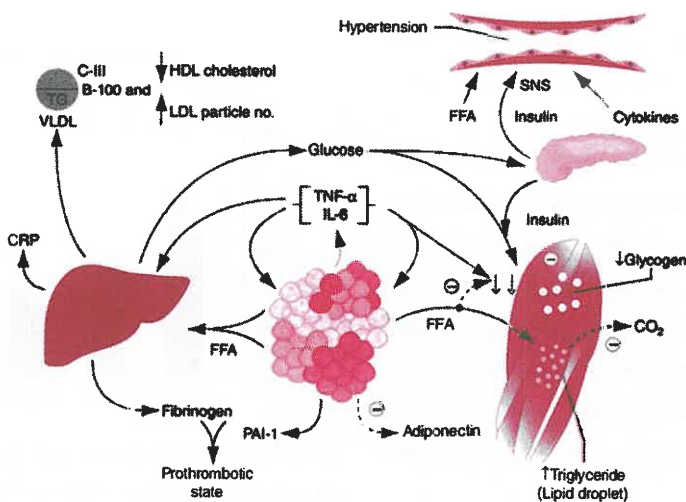


**شکل ۱-۴۲۲** شیوع اجزای سندرم متابولیک براساس مطالعه NHANES. NHANES III، مرکز ملی تحقیقات تغذیه و بهداشت؛ TG، تری‌گلیسیرید؛ HDL، لیپوپروتئین با دانسیته بالا؛ BP، فشار خون.

سال بیش‌تر از مردان است. وابستگی شیوع سندرم متابولیک با سن در اکثر جمعیت‌ها مشاهده می‌شود.

**دیابت قندی** دیابت قندی هم در تعریف NCEP و هم در تعریف بنیاد ملی دیابت IDF از سندرم متابولیک گنجانده شده است. تخمین می‌زنند جمعیت کثیری (تقریباً ۷۵٪) از بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ یا اختلال تحمل گلوکز (IGT) مبتلا به سندرم متابولیک هستند. وجود سندرم متابولیک در این گروه از بیماران در مقایسه با بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ یا IGT که فاقد این سندرم هستند با شیوع بیشتر بیماری‌های عروقی مغز در ارتباط است.

**بیماری عروق کرونر قلب** میزان مرگ‌ومیر بیماران مبتلا به سندرم متابولیک در اثر بیماری‌های قلبی عروقی دو برابر افرادی است که مبتلا به سندرم متابولیک نیستند و میزان شیوع انفارکتوس حاد میوکارد یا سکته‌ی مغزی سه برابر می‌باشد. شیوع تقریبی سندرم متابولیک در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر قلب (CHD)، ۵۰٪ و در بیماران مبتلا به بیماری‌های عروق کرونر زودرس ( $\leq 45$  سال) به ویژه در جنس مؤنث، ۳۵٪ است. با انجام توانبخشی‌های مناسب قلبی و تغییر شیوه زندگی (مثلاً



**شکل ۲-۴۲۲** پاتوفیزیولوژی سندرم متابولیک. مقادیر زیادی اسید چرب آزاد (FFAs) از بافت چربی آزاد می‌شود. FFAs در کبد منجر به تولید مقادیر زیادی گلوکز، تری‌گلیسیرید و ترشح لیپوپروتئین‌های با دانسیته بسیار کم (VLDLs) می‌شوند. اختلالات همراه چربی / لیپوپروتئین عبارتند از کاهش HDL. FFAs با مهار جذب گلوکز با واسطه انسولین، حساسیت به انسولین در عضلات را کاهش می‌دهند. اختلالات همراه عبارتند از کاهش تبدیل گلوکز به گلیکوژن و افزایش تجمع چربی به صورت تری‌گلیسیرید (TG). افزایش گلوکز در گردش و تا حدی FFA، ترشح انسولین از پانکراس را افزایش داده و منجر به هیپرانسولینمی می‌شود. هیپرانسولینمی ممکن است بازجذب سدیم و فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک (SNS) را افزایش داده و در ایجاد هیپر تانسینون سهیم باشد، همان گونه که افزایش FFAs در گردش ممکن است نقش داشته باشند. حالت پیش التهابی غلبه کرده و در مقاومت به انسولین ناشی از افزایش FFAs نقش دارد. افزایش ترشح اینترلوکین ۶ (IL-6) و فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF-α) از آدیپوسیت‌ها و ماکروفاژهای مشتق از مونوسیت منجر به مقاومت بیشتر به انسولین و لیپولیز ذخایر تری‌گلیسیرید در بافت چربی و ورود FFAs به گردش خون می‌شود. اینترلوکین ۶ و سایر سیتوکین‌ها، تولید کبدی گلوکز، تولید VLDL در کبد و مقاومت به انسولین را در عضلات افزایش می‌دهند. سیتوکین‌ها و FFAs همچنین تولید کبدی فیبرینوژن و تولید مهارکننده فعال‌کننده پلاسمینوژن (PAI-1) از آدیپوسیت‌ها را افزایش داده و منجر به حالت پیش انعقادی می‌شوند. سطوح بالاتر سیتوکین‌های در گردش همچنین تولید کبدی پروتئین واکنشی C (CRP) را تحریک می‌کنند. کاهش تولید آدیپونکتین ضد التهابی و حساس‌کننده انسولین نیز در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک مشاهده می‌شود.

### قلبی ایجاد می‌شود.

فرضیه استرس اکسیداتیو، تئوری یک‌دستی را برای توجیه فرایند پیری و سندرم متابولیک فراهم می‌کند. در مطالعات صورت گرفته بر روی بیماران مبتلا به مقاومت در برابر انسولین در چاق یا مبتلا به دیابت نوع ۲، در نوزادان بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، و در افراد مسن، نقصی در روند فسفریلاسیون اکسیداتیو میتوکندری مشخص شد که باعث تجمع تری‌گلیسیریدها و مولکول‌های چربی مرتبط با آن در عضلات بیماران می‌شود.

اخیراً، نقش مهم میکروبی‌های روده در ایجاد چاقی و اختلالات متابولیکی مرتبط با آن از جمله سندرم متابولیک

### تری‌گلیسیرید در کبد تجمع می‌یابد.

موضوع مقاومت به لپتین به عنوان مکانیسم پاتوفیزیولوژیک احتمالی سندرم متابولیک مطرح شده است. از نظر فیزیولوژیک، لپتین باعث کاهش اشتها، افزایش مصرف انرژی و افزایش حساسیت به انسولین می‌شود. به علاوه، از طریق مکانیسم وابسته به اکسید نیتریک، عملکرد قلب و عروق را تنظیم می‌کند. اما به هر حال، در صورت ایجاد چاقی، لپتین خون افزایش یافته و شواهدی از مقاومت به لپتین در مغز و سایر بافت‌ها که منجر به التهاب، مقاومت به انسولین، هیپرلیپیدمی، و افزایش احتمال اختلالات قلبی عروقی، نظیر هیپرتانسیون، آترواسکلروز، CHD و نارسایی

هیپرتری‌گلیسیریدمی، کاهش محتوی کلسترول HDL، ناشی از کاهش محتوای استرکلستریل هسته لیپوپروتئین توأم با تغییر در تری‌گلیسیرید با واسطه پروتئین ناقل استرکلستریل باعث کوچک شدن و متراکم شدن ذره لیپوپروتئینی می‌شود. ضمناً تغییر صورت گرفته در ترکیب لیپوپروتئین منجر به افزایش پاکسازی HDL از گردش خون می‌شود. ارتباط بین تغییرات مذکور در HDL با مقاومت به انسولین احتمالاً غیرمستقیم بوده و همگام با تغییرات متابولیسم لیپوپروتئین غنی از تری‌گلیسیرید می‌باشد.

علاوه بر HDL، ترکیب LDLs نیز تغییر می‌کند. تقریباً همیشه در تری‌گلیسیرید سرمی ناشتای بالای ۲mM (تقریباً ۱۸۰mg/dL)، غلبه با LDLs متراکم کوچک است. به نظر می‌رسد LDLs مذکور بیشتر خاصیت آتروژنیک دارند. هرچند ارتباط بین هیپر تری‌گلیسیریدمی و کاهش HDL، ارزیابی نقش مستقل آن‌ها را در وقایع CVD دشوار می‌کند. محتوی کلسترول VLDL1 و VLDL2 در مبتلایان به افزایش LDL کوچک و متراکم و هیپرتری‌گلیسیریدمی، افزایش می‌یابد. این ذرات VLDL نسبتاً غنی از کلسترول ممکن است در افزایش خطر تشکیل پلاک‌های آتروم در مبتلایان سندرم متابولیک نقش داشته باشند.

**عدم تحمل گلوکز (فصل ۴۱۷ را هم ببینید)** وجود اختلال در اثر انسولین منجر به اختلال در کاهش تولید گلوکز توسط کبد و کلیه و کاهش بازجذب و متابولیسم گلوکز در بافت‌های حساس به انسولین نظیر بافت‌های عضلانی و چربی می‌شود. ارتباط بین اختلال در گلوکز ناشتا (IFG) یا اختلال در تحمل گلوکز (IGT) با مقاومت به انسولین در مطالعات صورت گرفته در انسان، نخستیان غیرانسان، و جوندگان به خوبی مشخص شده است. برای جبران اختلال ایجاد شده در اثر انسولین باید ترشح و/یا پاکسازی انسولین تغییر یابد تا غلظت گلوکز در حد طبیعی حفظ شود. در نهایت، این مکانیسم جبرانی معمولاً بدلیل اختلال در ترشح انسولین از بین رفته و اختلال در گلوکز ناشتا و/یا اختلال در تحمل گلوکز به سمت دیابت قندی پیشرفت می‌کند.

**هیپر تانسیون** ارتباط بین مقاومت به

انسولین با هیپر تانسیون به خوبی مشخص شده



مطرح شده است. هرچند، مکانیسم آن مشخص نشده، اما واکنش بین استعداد ژنتیکی، رژیم غذایی، و فلور میکروبی روده مهم می‌باشد.

**افزایش اندازه دور کمر** افزایش اندازه دور کمر از علایم اصلی جدیدترین معیارهای تشخیص سندرم متابولیک است. هرچند، نمی‌توان با اندازه‌گیری دور کمر با اطمینان بزرگی دور کمر ناشی از افزایش بافت چربی زیرجلدی را از چربی مربوط به احشا افتراق داد و این کار نیازمند انجام CT یا MRI است. با افزایش بافت چربی احشای شکمی، اسیدهای چرب آزاد مشتق از بافت چربی به سمت کبد حرکت می‌کنند. از سوی دیگر، افزایش چربی زیرجلدی شکم، محصولات حاصل از لیپولیز را وارد گردش خون کرده و از تأثیر مستقیم بر متابولیسم کبد جلوگیری بعمل می‌آید. افزایش اندازه دور کمر ناشی از افزایش نسبی بافت چربی احشا در مقابل بافت چربی زیرجلدی در آسیایی‌ها و هندی‌های آسیایی، شیوع بیشتر سندرم متابولیک را در این افراد در مقایسه با مردان سیاه‌پوست آمریکا که در آنها چربی زیرجلدی بیشتر است توجیه می‌کند. ضمناً این احتمال وجود دارد که چربی احشا، علامتی از، اما نه منشأ، افزایش اسیدهای چرب آزاد پس از صرف غذا در افراد چاق باشد.

**دیس لیپیدمی (فصل ۴۲۱ را هم ببینید)** به‌طور کلی، رفت و آمد اسیدهای چرب آزاد به کبد توأم با افزایش تولید لیپوپروتئین‌های بسیار کم‌چگال غنی از تری‌گلیسیرید و حاوی آپوپروتئین (VLDLs) B است. تأثیر انسولین بر روی این فرایند پیچیده است، اما هیپرتری‌گلیسیریدمی علامت خوبی به نفع مقاومت به انسولین است. هیپرتری‌گلیسیریدمی نه تنها تظاهراتی از سندرم متابولیک است، بلکه سطح CIII و AP بر روی VLDL و سایر لیپوپروتئین‌ها نیز در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک افزایش یافته است. افزایش APOCIII با مهار لیپوپروتئین لیپاز در هیپرتری‌گلیسیریدمی و بیماری‌های آترواسکروتیک قلبی نقش دارد.

کاهش کلسترول HDL، یکی دیگر از اختلالات اصلی لیپوپروتئین‌ها در سندرم متابولیک است. این کاهش به علت تغییر در ترکیب و متابولیسم HDL است. در حضور



**سیتوکین‌های پیش التهابی** افزایش سیتوکین‌های پیش التهابی شامل اینترلوکین-۱، ۶-IL، ۸-IL، ریسستین، فاکتور نکروز تومور - آلفا، و پروتئین واکنش C بیانگر تولید بیش از حد این عوامل توسط بافت چربی می‌باشد (شکل ۲-۴۲۲). ماکروفاژهای مشتق از بافت چربی ممکن است منبع اصلی تولید موضعی سیتوکین‌ها و افزایش غلظت سیتوکین‌های در گردش باشند. اما به هر حال، این که چه مقدار از مقاومت به انسولین ناشی از اثرات پاراکراین یا اندوکرین این سیتوکین‌ها است مشخص نیست.

**آدیپونکتین** آدیپونکتین یک سیتوکین ضدالتهابی است که منحصراً توسط سلول‌های چربی (آدیپوسیت‌ها) تولید می‌شود. آدیپونکتین، حساسیت به انسولین را افزایش داده و بسیاری از مراحل فرایند التهابی را مهار می‌کند. آدیپونکتین، بیان آنزیم‌های گلوکوکورتیک و سرعت تولید گلوکز را در کبد مهار می‌کند. آدیپونکتین، انتقال گلوکز را در عضلات افزایش داده و اکسیداسیون اسیدهای چرب را تشدید می‌کند که این امر تا حدی ناشی از فعال شدن AMP کیناز می‌باشد. غلظت آدیپونکتین در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک کاهش می‌یابد. سهم نسبی کمبود آدیپونکتین در مقابل افزایش سیتوکین‌های پیش التهابی در ایجاد سندرم متابولیک مشخص نیست.

### تظاهرات بالینی

**علائم و نشانه‌ها** سندرم متابولیک معمولاً فاقد علامت است. در معاینه فیزیکی این بیماران، ممکن است اندازه دور کمر و فشار خون افزایش یافته باشند. وجود یکی از این علائم یا هر دو علامت مذکور باید شک پزشک را جهت جستجو برای ساختن سایر اختلالات بیوشیمیایی در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک برانگیزد. با شیوع کمتر، آتروفی بافت چربی (لیپوآتروفی) یا آکانتوز نیگریکانس در معاینه یافت می‌شود. از آنجایی که این یافته‌های فیزیکی معمولاً با مقاومت شدید به انسولین همراه هستند باید در انتظار سایر علائم سندرم متابولیک بود.

**بیماری‌های همراه.** بیماری قلبی - عروقی خطر نسبی اولین موارد ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک، در غیاب دیابت قندی، بین

است. به صورت متناقض، در شرایط طبیعی فیزیولوژیک، انسولین یک گشادکننده عروقی با اثرات ثانویه بر بازجذب سدیم در توپول‌های کلیه است. اما به هر حال، در شرایط مقاومت به انسولین، اثر گشادکنندگی عروقی انسولین از بین می‌رود اما اثر آن بر بازجذب سدیم از توپول‌های کلیه همچنان وجود دارد. بازجذب سدیم در سفیدپوستان مبتلا به سندرم متابولیک اما نه آفریقایی تبارها یا آسیایی تبارها افزایش می‌یابد. انسولین همچنین فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک را افزایش می‌دهد که در شرایط مقاومت به انسولین نیز این اثر حفظ می‌گردد. در نهایت، در مقاومت به انسولین، مسیر انتقال پیام توسط فسفاتیدیل اینوزیتول ۳- کیناز مختل می‌گردد. نتیجه این اختلال در اندوتلیوم، ایجاد عدم تعادل بین تولید اکسیدنیتریک و ترشح اندوتلین ۱- می‌باشد که منجر به کاهش جریان خون می‌شود. هر چند مکانیسم‌های مذکور تحریک‌کننده هستند، اما هنگامی که اثر انسولین با اندازه‌گیری غلظت انسولین ناشتا یا تکنیک HOMA ارزیابی می‌شود، متوجه می‌شویم که مقاومت به انسولین نقش چندانی در افزایش شیوع هیپرتانسیون در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک ندارد.

مکانیسم احتمالی دیگر زمینه‌ساز هیپرتانسیون در سندرم متابولیک، نقش بافت چربی دور عروقی در فعال کردن عروق می‌باشد. انواع فعال اکسیژن که توسط NADPH اکسیداز آغاز می‌شوند با اختلال در عملکرد اندوتلیوم باعث انقباض عروق می‌شوند. سایر اثرات پاراکراین توسط لپتین یا سایر سیتوکین‌های پیش التهابی نظیر فاکتور نکروز تومور آلفا که توسط بافت چربی آزاد می‌شوند، میانجی‌گری می‌شوند.

هیپراوریسمی از دیگر نتایج مقاومت به انسولین می‌باشد که به طور شایع در مبتلایان به سندرم متابولیک مشاهده می‌شود. شواهد فزاینده نه تنها از همراهی اسیداوریک با هیپرتانسیون وجود دارد بلکه مشخص شده است که کاهش اسیداوریک فشارخون را در نوجوانان هیپراوریسمیک مبتلا به هیپرتانسیون کاهش می‌دهد. به نظر می‌رسد مکانیسم آن مربوط است به اثر جانبی اسیداوریک به اسیدنیتریک سنتتاز در ماکولارنسای کلیه و تحریک سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون.

**هیپراوریسمی (فصل ۳۵۹)** هیپراوریسمی بازتابی از وجود اختلال در اثر انسولین بر روی بازجذب اسید اوریک از توپول‌های کلیه است و ممکن است در ایجاد هیپرتانسیون از طریق اثر آن بر روی اندوتلیوم سهیم باشد. در حالی که، افزایش غلظت دی‌متیل آرژنین نامتقارن که یک مهارکننده درون‌زاد سنتز اکسید نیتریک است با وجود اختلال در عملکرد اندوتلیوم ارتباط دارد. میکروآلبومینوری نیز ممکن است ناشی از تغییرات بوجود آمده در پاتوفیزیولوژی اندوتلیوم در حضور مقاومت به انسولین باشد.

**سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (فصل ۳۴۷) PCOS** قویاً با سندرم متابولیک و مقاومت به انسولین (۸۰-۵۰٪) در ارتباط است و میزان شیوع سندرم متابولیک در این بیماران ۵۰-۴۰٪ است. احتمال ابتلای زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک به سندرم متابولیک، ۴-۲ برابر زنان بدون سندرم تخمدان پلی‌کیستیک است.

**آپنه خواب انسدادی (فصل ۲۷) OSA** به طور شایع با چاقی، هیپرتانسیون، افزایش سیتوکین‌های در گردش، IGT، و مقاومت به انسولین همراه می‌باشد. در این شرایط، شیوع سندرم متابولیک تعجب‌آور نیست. بعلاوه، مقایسه نشانگرهای زیستی مقاومت به انسولین بین بیماران مبتلا به OSA و گروه کنترل هم وزن آنها نشان می‌دهد که مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به OSA شدیدتر است. درمان بیماران مبتلا به آپنه خواب انسدادی با فشار مثبت دائمی مجاری هوایی (CPAP) سبب بهبود حساسیت به انسولین می‌شود.

### تشخیص

تشخیص سندرم متابولیک نیازمند داشتن معیارهای جدول ۱-۴۲۲ دارد که با انجام آزمایشات مختلف و معاینه بیمار برآورده می‌شود. شرح حال بیمار باید شامل ارزیابی علائم OSA در تمام بیماران و PCOS در زنان قبل از یائسگی باشد. سابقه خانوادگی به تعیین خطر CVD و DM کمک می‌کند. اندازه‌گیری فشار خون و اندازه دور کمر اطلاعات ضروری برای تشخیص سندرم متابولیک را فراهم می‌کنند.

۳-۱٫۵ برابر است. در یک پیگیری ۸ ساله مردان و زنان میان‌سال مبتلا به سندرم متابولیک (مطالعه FOS)، خطر ابتلا به بیماری‌های عروقی قلبی در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک، ۳۴٪ در مردان و ۱۶٪ در زنان بود. در همین مطالعه، خطر سکتة مغزی ایسکمیک در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک و دیابت قندی بیشتر از بیماران مبتلا به دیابت به تنهایی بود (۱۹٪ در مقابل ۷٪ به ویژه در زنان (۲۷٪ در مقابل ۵٪). بیماران مبتلا به سندرم متابولیک در معرض خطر بیماری‌های عروقی محیطی نیز هستند. دیابت نوع ۲ در کل، خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک، ۵-۳ برابر افزایش می‌یابد. در مطالعه FOS، خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ در مردان ۶۲٪ و در زنان ۴۷٪ بود.

**سایر بیماری‌های همراه** علاوه بر تظاهرات مخصوص سندرم متابولیک، مقاومت به انسولین نیز همراه با سایر اختلالات متابولیکی در این بیماران وجود دارد. این اختلالات متابولیکی عبارتند از افزایش آپو B و CIII، اسید اوریک، فاکتور پیش انعقادی (فیبرینوژن، مهارکننده فعال‌کننده پلاسمینوژن نوع ۱)، ویسکوزیته سرم، عدم تقارن دی‌متیل آرژنین، هوموسیستئین، شمارش گلبول‌های سفید، سیتوکین‌های پیش‌التهابی، پروتئین واکنشی (CRP)، C، میکروآلبومینوری، بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) و/یا استئاتوز غیرالکلی (NASH)، بیماری تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS)، و آپنه خواب انسدادی (OSA).

**بیماری کبد چرب غیرالکلی (فصل ۳۰۹ را هم ببینید)** کبد چرب بیماری نسبتاً شایعی است که ۴۵-۲۵٪ جمعیت ایالات متحده را مبتلا کرده است. هرچند، در NASH، همزمان تجمع تری‌گلیسیرید و التهاب وجود دارد. NASH در حال حاضر در ۱۲-۳٪ جمعیت ایالات متحده و سایر کشورهای غربی وجود دارد. در بین مبتلایان به سندرم متابولیک، ۶۰-۲۵٪ کبد چرب غیرالکلی و تا ۳۵٪ استئاتوهپاتیت غیرالکلی دارند. با افزایش شیوع اضافه وزنی / چاقی و سندرم متابولیک، NASH ممکن است یکی از شایع‌ترین علل بیماری کبدی مرحله انتهایی و سرطان کبد باشد.

در هفته است. رژیم غذایی که کربوهیدرات کمی دارند معمولاً منجر به کاهش سریع وزن در ابتدای درمان می‌شوند. هر چند، پس از یک سال درمان، معمولاً مقدار کاهش وزن تغییری نمی‌یابد. بنابراین، مهم‌تر از انتخاب نوع رژیم غذایی، پذیرش آن رژیم غذایی است. بعلاوه، در مورد مصرف رژیم‌های غنی از چربی‌های اشباع شده نگرانی‌هایی وجود دارد به ویژه از نظر خطر CVD. بنابراین، باید بیمار را تشویق کرد تا برای رسیدن به حداکثر سلامتی از یک رژیم غذایی با کیفیت شامل رژیم حاوی میوه‌جات، سبزیجات، غلات کامل، ماکیان کم‌چرب و ماهی استفاده نماید.

**فعالیت فیزیکی** قبل از توصیه به فعالیت فیزیکی به بیماران مبتلا به سندرم متابولیک باید مطمئن شد که فعالیت فیزیکی برای بیماری خطری بدنبال نداشته باشد. برخی بیماران پرخطر باید قبل از شروع فعالیت فیزیکی تحت معاینه قلبی عروقی قرار گیرند. بیماران کم‌تحرك باید تشویق شوند تا فعالیت‌های فیزیکی را بتدریج افزایش دهند تا پذیرش بیمار بتدریج افزایش یافته و از صدمه به بیمار جلوگیری بعمل آید. هرچند افزایش فعالیت فیزیکی منجر به کاهش خفیفی در وزن بیمار می‌شود، برای رسیدن به این کاهش وزن، بیمار باید هر روز ۹۰-۶۰ دقیقه فعالیت داشته باشد، حتی اگر بیماران مبتلا به اضافه وزن یا چاق قادر به تحمل این سطح از فعالیت نباشند، همچنان از ۳۰ دقیقه فعالیت فیزیکی در حد متوسط در روز سود می‌برند. ارزش کالری ۳۰ دقیقه از هر نوع را می‌توان در سایت [www.americanheart.org/presenter.jshtml?identifier=3040364](http://www.americanheart.org/presenter.jshtml?identifier=3040364) پیدا کرد. باید دقت کرد که برخی فعالیت‌های معمول - نظیر باغبانی، پیاده‌روی، و خانه‌داری - به کالری متوسطی نیاز دارند. بنابراین، فعالیت‌های فیزیکی را نباید تنها در ورزش‌های خاصی نظیر دویدن آهسته، شنا کردن، یا تنیس خلاصه کرد.

**تغییر رفتار** درمان رفتاری معمولاً شامل توصیه به محدودیت‌های رژیم غذایی و انجام فعالیت فیزیکی بیش‌تر می‌باشد که منجر به کاهش وزن و سلامت متابولیکی می‌شود. چالش بعدی، طول مدت تغییر رفتار

**تست‌های آزمایشگاهی** در صورت تشخیص سندرم متابولیک باید مقادیر لیپیدوگلوکز ناشتا تعیین شوند. لزوم اندازه‌گیری سایر نشانگرهای زیستی همراه با مقاومت به انسولین در هر فرد متفاوت است. این آزمون‌ها باید شامل اندازه‌گیری آپو B، CRP با حساسیت بالا، فیبرینوژن، اسید اوریک، میکروآلبومینوری، و آزمون‌های عملکرد کبد باشد. در صورت وجود علائم OSA باید آزمون مطالعه خواب از بیمار گرفته شود. در صورت شک به PCOS براساس تظاهرات بالینی و عدم تخمک‌گذاری باید مقادیر تستوسترون، هورمون مولد جسم زرد (LH)، و هورمون محرک فولیکول (FSH) اندازه‌گیری شوند.

### درمان سندرم متابولیک

#### شیوه زندگی

**(فصل ۷۸) چاقی نیروی محرکه یا عامل اصلی سندرم متابولیک است.** بنابراین اولین رویکرد درمانی و این بیماران، کاهش وزن می‌باشد. با کاهش وزن، بهبود ایجاد شده در حساسیت به انسولین، اغلب توأم با تغییرات مطلوبی در بسیاری از علائم سندرم متابولیک می‌باشد. به طور کلی، توصیه‌های مربوط به کاهش وزن عبارتند از ترکیبی از محدود کردن کالری دریافتی، افزایش فعالیت فیزیکی، و تغییرات رفتاری. محدود کردن کالری دریافتی مهم‌ترین جزء کاهش وزن است در حالی که، افزایش فعالیت فیزیکی در حفظ کاهش وزن ایجاد شده اهمیت دارد. برخی شواهد البته نه تمام آنها نشان می‌دهند که اضافه کردن ورزش به محدودیت کالری دریافتی منجر به کاهش وزن نسبتاً بیشتری می‌شود. تمایل به افزایش وزن پس از کاهش موفقیت‌آمیز وزن، لزوم تغییرات رفتاری طولانی‌مدت را نشان می‌دهد.

**رژیم غذایی** قبل از تجویز یک رژیم غذایی کاهنده وزن باید تأکید کرد که چون افزایش توده چربی بدن مسأله‌ای زمان‌بر است؛ بنابراین، اصلاح آن نیز به سرعت اتفاق نمی‌افتد. از آنجایی که تقریباً ۳۵۰۰ کیلوکالری مساوی با یک پوند چربی می‌باشد، تقریباً ۵۰۰ کیلوکالری محدودیت در روز معادل یک پوند (نیم‌کیلو) کاهش وزن

## کلسترول LDL

**(فصل ۴۲۱)** دلیل منطقی میزگرد NCEP:ATP III در تعیین معیارهای سندرم متابولیک چیزی فراتر از تعیین کلسترول LDL، و شناسایی و کاهش خطر بیماری‌های عروق کرونر است. تصور گروه کاری این میزگرد این بود که مقادیر هدف کلسترول LDL قبلاً تعیین شده‌اند، و شواهد زیادی وجود دارند که نشان می‌دهند با کاهش پیش‌رونده مقدار LDL در اثر مصرف استاتین‌ها، بیماری‌های عروق کرونر نیز بصورت خطی کاهش می‌یابند. در مبتلایان به سندرم متابولیک و دیابت، یک استاتین باید تجویز شود. در بیماران با دیابت و بیماری CVD شناخته شده، شواهد کنونی از تجویز حداکثر دوز یک استاتین قوی (نظیر آتوروستاتین با روستاتین) حمایت می‌کنند. در مبتلایان به سندرم متابولیک بدون دیابت، اگر خطر ۱۰ ساله CVD بیش‌تر از ۷/۵٪ باشد یک استاتین باید تجویز کرد. در خطر ۱۰ ساله کم‌تر از ۷/۵٪ شواهدی به نفع تجویز استاتین وجود ندارد.

بیمار باید به طور جدی در رژیم‌های غذایی که حاوی مقادیر کمی چربی اشباع شده (۷٪ < کالری)، چربی ترانس (در حد امکان در حداقل مقدار)، و کلسترول رژیم غذایی محدود شود. اگر مقدار LDL بالاتر از مقدار هدف باقی بماند، نیاز به مداخله دارویی است. عموماً استاتین‌ها (مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز) که باعث ۶۰-۱۵٪ کاهش در مقدار LDL می‌شوند اولین داروهای انتخابی هستند. باید توجه کرد که در هر بار ۲ برابر دوز استاتین‌ها، تنها حدود ۶٪ کاهش بیشتری در مقدار LDL ایجاد می‌شود. سمیت کبدی (بیش از سه برابر شدن سطح آمینو ترانس آمینازهای کبد) نادر بوده و میوپاتی در تقریباً ۱۰٪ بیماران دیده می‌شود. داروی ezetimibe یک مهارکننده جذب کلسترول است که به خوبی تحمل می‌شود و باید دومین داروی انتخابی در درمان این بیماران باشد. این دارو معمولاً مقدار LDL ۲۰-۱۵٪ کاهش می‌دهد. تأثیر داروهای کلستیرامین و کلستپول و کسولام (که به اسیدهای صفراوی متصل می‌شوند) بیشتر از ezetimibe است اما تجویز آن برای بیماران مبتلا به سندرم متابولیک باید با احتیاط باشد زیرا مقدار تری‌گلیسیرید را افزایش می‌دهند. به طور کلی، از تجویز داروهایی که به اسیدهای

است زیرا اغلب به دنبال کاهش موفقیت‌آمیز وزن، افزایش وزن برمی‌گردد. نتایج طولانی‌مدت را می‌توان با انواع روش‌های مختلف نظیر اینترنت، محیط‌های اجتماعی، و پیگیری تلفنی جهت حفظ ارتباط بین بیمار و مراقبت بهداشتی افزایش داد.

**چاقی (فصل ۷۸)** در برخی بیماران مبتلا به سندرم متابولیک لازم است اقدامات درمانی فراتر از مداخله در شیوه زندگی بیمار صورت پذیرد. داروهای کاهنده وزن در دو دسته جای می‌گیرند: داروهای سرکوب‌کننده اشتها و مهارکننده‌های جذب. داروهای سرکوب‌کننده اشتها که مورد تأیید اداره غذا و داروی ایالات متحده هستند عبارتند از فنترمن (فقط برای مصرف کوتاه‌مدت، ۳ ماه) و نیز ترکیب فنترمن / توپیرامات و لورکاسرین که بدون محدودیت در طول مدت درمان توسط FDA تأیید شده‌اند. در کارآزمایی‌های بالینی، ترکیب فنترمن / توپیرامات باعث ۱۰٪ کاهش وزن در ۵۰٪ بیماران شد. عوارض جانبی عبارتند از تپش قلب، سردرد، پارستزی، یبوست، و بی‌خوابی. لورکاسرین باعث کاهش وزن کمتر می‌شود - معمولاً ۵٪ بیش‌تر از دارونما - اما می‌تواند باعث سردرد و نازوفارنژیت شود. اریستات جذب چربی را تقریباً ۳۰٪ مهار می‌کند و به طور متوسط در مقایسه با پلاسبو مؤثر هست (تقریباً ۵٪ کاهش وزن می‌دهد). اریستات، میزان دیابت نوع ۲ را کاهش می‌دهد، اثری که به ویژه در بیماران مبتلا به IGT زمینه‌ای مشهود است. مصرف این دارو اغلب به خاطر ایجاد مدفوع چرب دشوار است.

جراحی متابولیک یا باریاتریک یکی از گزینه‌های درمان مبتلایان به سندرم متابولیک که شاخص جرم بدنی (BMI) آنها بیشتر از  $40 \text{ kg/m}^2$  یا بیشتر از  $35 \text{ kg/m}^2$  بوده و دارای بیماری‌های همزمان می‌باشند است. کاربرد جراحی متابولیک در بیماران با شاخص توده‌ی بدنی حداقل  $27 \text{ kg/m}^2$  و دیابت نوع ۲ می‌باشد. بای‌پس معده یا گاسترکتومی Vertical Sleeve باعث کاهش چشمگیری در وزن، و بهبود تظاهرات سندرم متابولیک می‌شود. میزان بقا نیز در بای‌پس معده افزایش می‌یابد.



سایر داروهای کاهنده تری‌گلیسیرید عبارتند از استاتین‌ها، اسید نیکوتینیک، و دوزهای بالای اسیدهای چرب امگا-۳. به همین منظور، نیاز به یک دوز متوسط یا بالا از استاتین‌های قوی‌تر (آتوراستاتین، رومووستاتین) می‌باشد. اثر اسید نیکوتینیک بر تری‌گلیسیرید ناشناخته و وابسته به دوز بوده و کمتر از فیبرات‌ها است (حدود ۳۵-۲۰٪). و اثر آن از فیبرات‌ها کمتر است. در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک و دیابت، اسید نیکوتینیک ممکن است سطح گلوکز ناشتا را افزایش دهد. ترکیبات حاوی اسیدهای چرب امگا-۳ که حاوی دوزهای بالایی از دکوزاهگزانوئید اسید و ایکوزاپنتانویک اسید هستند (تقریباً ۵۰/۴-۲/۵ در روز)، سطح تری‌گلیسیرید ناشتا را تا ۴۰-۳۰٪ کاهش می‌دهند. بین فیبرات‌ها یا استاتین‌ها هیچ تداخلی وجود ندارد. و عارضه جانبی اصلی آنها، بادگلو با طعم ماهی می‌باشد. این حالت را می‌توان با خوردن پس از غذا آن تا حدودی از بین برد. هیچ کارآزمایی بالینی در مورد اسید نیکوتینیک یا دوز بالای اسیدهای چرب امگا-۳ در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک گزارش نشده است.

### کنترل HDL

جدا از کاهش وزن، تعداد بسیار کمی از داروهای کاهنده چربی، HDL را افزایش می‌دهند. استاتین‌ها، فیبرات‌ها، و ترکیباتی که به اسیدهای صفراوی متصل می‌شوند تأثیر کمی داشته (۱۰-۵٪) و ezetimibe یا اسیدهای چرب امگا-۳ هیچ تأثیری بر مقدار HDL ندارند. اسید نیکوتینیک تنها داروی موجود می‌باشد که می‌تواند مقدار HDL را افزایش دهد. این پاسخ وابسته به دوز بوده و می‌تواند میزان HDL را حدود ۳۰٪ از میزان پایه افزایش دهد. پس از چندین کارآزمایی اسیدنیکوتینیک در مقابل دارونما در بیماران تحت درمان با استاتین، در حال حاضر شواهدی که نشان دهند افزایش HDL، صرفنظر از کاهش LDL تأثیر مفیدی بر میزان بیماری‌های عروق کرونر به ویژه در مبتلایان سندرم متابولیک دارد کم هستند.

### فشار خون

(فصل ۲۹۸) ارتباط مستقیم فشار خون با مرگ و میر به هر علت به خوبی مشخص شده است شامل بیماران مبتلا به

صفراوی متصل می‌شوند در شرایطی که مقدار تری‌گلیسیرید بیش از ۲۵۰ mg/dL است باید خودداری کرد. عوارض جانبی این داروها عبارتند از علائم گوارشی (خوش طعمی، نفخ، آروغ زدن، یبوست، خارش مقعد). تأثیر اسید نیکوتینیک در کاهش LDL کم است (۲۰٪ <). از فیبرات‌ها بهتر است جهت کاهش LDL در بیمارانی که هم LDL و هم چربی‌های تری‌گلیسیرید آنها افزایش یافته است استفاده کرد. تأثیر فنوفیبرات در این گروه بیشتر از جم‌فیبروزیل است.

### تری‌گلیسیرید

میزگرد ATP III:NCEP به جای تری‌گلیسیریدها بر روی کلسترول غیر HDL تمرکز داشته است. اما به هر حال، توصیه می‌شود مقدار تری‌گلیسیرید ناشتا کمتر از ۱۵۰ mg/dL باشد. به طور کلی، کاهش تری‌گلیسیرید ناشتا با کاهش وزن ارتباط دارد. برای کاهش تری‌گلیسیرید ناشتا باید وزن بیمار ۱۰٪ > کاهش یابد.

فیبرات‌ها (جم‌فیبروزیل یا فنوفیبرات) داروهای انتخابی در کاهش تری‌گلیسیرید هستند و معمولاً باعث ۴۵-۳۰٪ کاهش در مقدار تری‌گلیسیرید می‌شوند. تجویز همزمان این داروها با داروهایی که توسط سیستم ۳A۴ سیتوکروم p۴۵۰ متابولیزه می‌شوند (شامل برخی استاتین‌ها)، خطر میوپاتی را به شدت افزایش می‌دهد. در این موارد، فنوفیبرات نسبت به جم‌فیبروزیل ترجیح داده می‌شود. در مطالعه VA-HIT، مردان مبتلا به بیماری عروق کرونر و HDL < ۴۰ mg/dl تحت درمان با جم‌فیبروزیل قرار گرفتند. میزان وقایع عروق کرونر و مرگ و میر ناشی از آن اغلب در مردان مبتلا به هیپرانسولینمی و/یا دیابت که بسیاری از آنها مبتلا به سندرم متابولیک نیز بودند کاهش نشان داد. هر چند سطح LDL تغییری نکرد، اما تعداد ذرات LDL کاهش یافت. علیرغم انجام کارآزمایی‌های بالینی متعدد، در هیچ مطالعه‌ای شواهدی که به وضوح نشان دهند تجویز فیبرات‌ها، خطر بیماری‌های عروق کرونر را کاهش می‌دهد مشاهده نشده است. هرچند، چندین مطالعه نشان دادند که بیماران با تری‌گلیسیرید پایه بیش‌تر از ۲۰۰ mg/dl و کلسترول HDL کمتر از ۳۵ mg/dl از تجویز فیبرات‌ها سود می‌برند.

فعالیت فیزیکی، میزان بروز دیابت نوع ۲ را کاهش می‌دهد. نشان داده شده که متفورمین، بروز دیابت را کاهش می‌دهد هر چند تأثیر متفورمین کمتر از تأثیر ناشی از تغییر شیوه زندگی بیمار است.

### مقاومت به انسولین

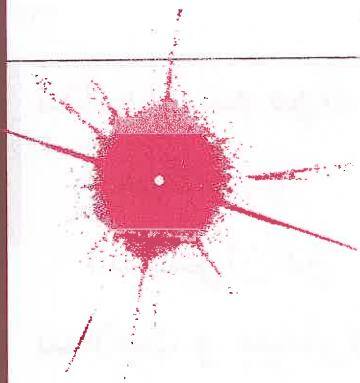
**(فصل ۳۴۴)** برخی دستجات دارویی [بی‌گوانیدها، تiazolidinediones (TZDs)] حساسیت به انسولین را افزایش می‌دهند. در صورتی که مقاومت به انسولین، مکانیسم اصلی پاتوفیزیولوژی سندرم متابولیک باشد، این دستجات دارویی میزان شیوع سندرم متابولیک را کاهش می‌دهند. هم متفورمین و هم TZDs، اثر انسولین را در کبد افزایش داده و تولید گلوکز درون‌زاد را کاهش می‌دهند. ضمناً TZDs، ولی نه متفورمین، جذب گلوکز با واسطه انسولین را در عضلات و بافت چربی بهبود می‌بخشد. مزایای تجویز هر دو دارو در بیماران مبتلا به NAFLD و PCOS نیز مشاهده شده است و مشخص شده است که نشانگرهای التهاب را نیز کاهش می‌دهند.

فشار خون ( $BP > 140/90$ ) در مقابل بیماران مبتلا به مرحله پره هیپرتانسیون ( $BP > 120/80$ ) اما  $BP > 140/90$ ، در مقابل بیماران مبتلا به فشار خون طبیعی ( $BP < 120/80$ )، در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک بدون دیابت: معمولاً اولین درمان انتخابی، یک مهارکننده ACE یا یک مسدودکننده گیرنده آنژیوتانسین II است زیرا به‌نظر می‌رسد این دو گروه دارویی، میزان بروز دیابت نوع ۲ با شروع اخیر را کاهش می‌دهند. در تمام بیماران مبتلا به هیپرتانسیون باید توصیه کرد بیمار از یک رژیم غذایی غنی از میوه‌جات و سبزیجات و محدودیت نمک استفاده نماید. کنترل فشار خون در منزل به حفظ کنترل فشار خون بیمار کمک می‌کند.

### اختلال گلوکز ناشتا

کنترل شدید قند خون در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک و دیابت نوع ۲، میزان تری‌گلیسیرید ناشتا و/یا HDL را در حد مطلوبی اصلاح می‌نماید. در بیماران مبتلا به IFG بدون دیابت، تغییر شیوه زندگی بیمار شامل کاهش وزن، محدودیت چربی رژیم غذایی، و افزایش





## بخش پنجم

# اختلالات استخوان و متابولیسم مواد معدنی



## متابولیسم مواد

۴۲۳

## معدنی و

## استخوان در

## سلامت و بیماری

F. Richard Bringhurst, Marie B. Demay,  
Stephen M. Krane, Henry M. Kronenberg

## ساختمان و متابولیسم استخوان

استخوان یک بافت پویا است که در تمام طول زندگی دائماً در حال تجدیدشکل و بازسازی است. آرایش استخوان متراکم و اسفنجی، قدرت و تراکمی را که برای تحرک و محافظت از بدن لازم است پدید می‌آورد. علاوه بر این‌ها، استخوان به مثابه منبع ذخیره‌ای از کلسیم، منیزیم، فسفر، سدیم و سایر یونهای لازم برای عملکردهای هومئوستاتیک عمل می‌نماید. استخوان همچنین با فراهم آوردن جایگاه تکثیر و تمایز برای سلول‌های پیش‌ساز خونی، خونسازی بدن را نیز تنظیم می‌کند. اسکلت بسیار پرعروق است و حدود ۱۰٪ از برون‌ده قلبی را دریافت می‌کند. نوسازی و تجدید شکل‌دهی استخوان به وسیله دو نوع سلول مجزا انجام می‌شود: اوستئوبلاستها بستر (ماتریکس) استخوان را تولید می‌کنند و اوستئوکلاستها این ماتریکس را جذب می‌نمایند.

اجزای خارج سلولی استخوان تشکیل شده‌اند از یک فاز معدنی جامد که در ارتباط و مجاورت نزدیکی با یک بستر (ماتریکس) آلی قرار دارد و ۹۰ تا ۹۵ درصد آن را کلاژن نوع I تشکیل می‌دهد (فصل ۴۲۷). قسمت غیرکلاژنی ماتریکس آلی بخش ناهمگونی است که حاوی پروتئینهای سرم، نظیر آلبومین، و همچنین بسیاری از پروتئینهایی است که به صورت موضعی تولید می‌شوند و عملکرد آنها به طور کامل معلوم نشده است. این پروتئین‌ها عبارت‌اند از: پروتئینهای

اتصال به سلول / انتقال پیام، نظیر ترومبوسپوندين<sup>۱</sup>، اوستئوپونتين<sup>۲</sup>، و فیبرونكتين؛ پروتئينهای متصل‌شونده به کلسیم مثل پروتئين گلاي (gla) ماتريكس و اوستئوكلسين؛ و پروتئوگلیکانهایی همچون بی‌گلیکان<sup>۳</sup> و دکورین<sup>۴</sup>. بعضی از این پروتئینها فیبریلهای کلاژن را سازماندهی می‌کنند؛ سایر آنها بر کانی‌سازی و اتصال فاز معدنی به ماتریکس تأثیر می‌گذارند.

فاز معدنی از کلسیم و فسفات تشکیل شده است و بهترین توصیف آن، هیدروکسی آپاتیت با تبلور ضعیف است. فاز معدنی استخوان ابتدائاً در نزدیکی فیبریلهای کلاژن رسوب می‌کند و در مکانهای خاصی در «حفرات» میان فیبریلهای کلاژن یافت می‌گردد. این نحوه آرایش ساختمانی مواد معدنی و ماتریکس سبب تشکیل یک ماده دوفازی شده است که تطابق بسیار خوبی برای مقاومت در برابر استرسهای مکانیکی دارد. سازمان‌دهی کلاژن بر مقدار و نوع فاز معدنی تشکیل‌شده در استخوان مؤثر است. با این‌که ساختمانهای اولیه کلاژن نوع I در بافت‌های پوست و استخوان مشابه یکدیگر هستند، ولی در تغییرات پس از ترجمه و نحوه توزیع اتصالات متقاطع بین مولکولی آنها تفاوت‌هایی وجود دارد. حفرات موجود در ساختمان تاخوردۀ کلاژن، در کلاژن معدنی‌شده استخوان و دنتین بزرگتر از کلاژنهای غیرمعدنی نظیر تاندون هستند. جایگزینی‌های منفرد اسیدهای آمینه در قسمت مارپیچی زنجیره‌های  $\alpha_1$  (COL1A1) یا  $\alpha_2$  (COL1A2) در کلاژن نوع I موجب اختلال سازماندهی استخوان در استخوان‌سازی ناقص (اوستئوزنر ایمپرکتا)<sup>۵</sup> می‌شوند. شکنندگی شدید استخوانها که در این دسته از اختلالات دیده می‌شود اهمیت ماتریکس فیبریلی را در ساختمان استخوان نشان می‌دهد (فصل ۴۲۷).

اوستئوبلاستها سنتر و ترشح ماتریکس آلی را برعهده دارند. آنها از سلولهایی با منشاء مزانشیمی مشتق شده‌اند (شکل ۱۸-۴۲۳). اوستئوبلاستهای فعال در سطح استخوان تازه تشکیل‌شده یافت می‌شوند. اوستئوبلاست پس از ترشح ماتریکس (که سپس معدنی می‌شود) به یک اوستئوسیت تبدیل می‌گردد که از طریق مجموعه‌ای از مجاری کوچک با

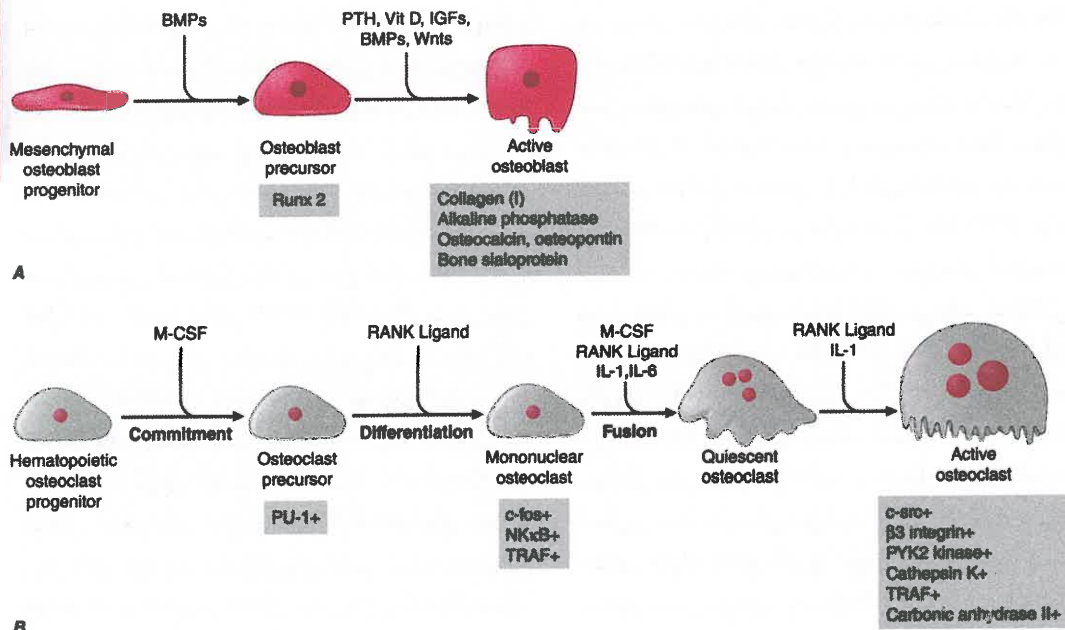
1- thrombospondin

2- osteopontin

3- biglycan

4- decorin

5- osteogenesis imperfecta



**شکل ۱-۴۲۳** مسیرهایی که موجب تنظیم تکامل (A) استئوبلاست ها و (B) اوستئوکلاست ها می شوند. هورمون ها، سیتوکین ها و عوامل رشدی که تزايد و تمایز سلولی را کنترل می نمایند، در بالای پیکان ها نمایش داده شده اند. عوامل نسخه برداری و سایر شاخص های اختصاصی مراحل مختلف تکامل در زیر پیکان ها، به تصویر کشیده شده است. BMPs: پروتئین های مورفوزنیک استخوان؛ wnts: جایگاه ادغام و بروس موشی مواد تومور پستانی نوع بدون بال<sup>۱</sup>؛ PTH: هورمون پاراتیروئید؛ Vit.D: ویتامین D؛ IGFs: فاکتورهای رشد شبه انسولین؛ Runx2: فاکتور نسخه برداری 2 مرتبط با Runt؛ M-CSF: عامل تحریک کلونی ماکروفاژ؛ PU-1: عامل نسخه برداری خانواده ets مخصوص منوسیت و لنفوسیت B؛ NFκB: عامل هسته ای TRAF۳؛ عوامل همراه با گیرنده عامل نکروز تومور؛ لیگاند RANK: فعال کننده گیرنده لیگاند NFκB؛ IL-1: اینترلوکین ۱؛ IL-6: اینترلوکین ۶.

کوتاهی پس از ترشح ماتریکس شروع می شود (معذنی شدن اولیه<sup>۴</sup>) ولی تا چند هفته یا حتی پس از آن تکمیل نمی شود (معذنی شدن ثانویه). با وجود اینکه معذنی شدن از بالا بودن غلظتهای کلسیم و فسفات سرم که در نزدیکی حد اشباع هستند سود می برد، اما باید توجه داشت که معذنی شدن یک فرایند کاملاً تنظیم شده است و به فعالیت آلکان فسفاتاز مشتق از اوستئوبلاست بستگی دارد که احتمالاً از طریق هیدرولیز مهارکننده های معذنی شدن عمل می کند.

مطالعات ژنتیکی در انسان و موش ژنهای کلیدی متعددی را شناسایی کرده است که رشد و نمو اوستئوبلاست

منابع خورسانی خود در ارتباط است. اوستئوسیتها درصد بسیار بزرگی از سلولهای استخوان را شامل می شوند. تصور بر این است که این سلولها حسگرهای مکانیکی استخوان هستند و از طریق شبکه مجاری کوچک (کانالیکولها)، پیامها را از اوستئوبلاستهای سطحی و پیش سازهای آنها به یکدیگر منتقل می نمایند و به عنوان تنظیم کننده اصلی تولید و بازجذب استخوان عمل می کنند. به طور جالب توجهی، استئوسیتها همچنین فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۳ (FGF23) را ترشح می کنند که تنظیم کننده اصلی متابولیسم فسفات است (به مطالب بعدی مراجعه کنید). معذنی شدن ماتریکس، هم در استخوان تراکولی و هم در اوستئونها<sup>۲</sup> استخوان قشری متراکم (سیستم های هاورس<sup>۳</sup>)، مدت

1- wingless - type mouse      2- osteones  
3- Haversian system      4- primary mineralization

می‌شود، سلول‌هایی چند هسته‌ای که در اثر جوش خوردن و به هم پیوستن سلول‌های مشتق از پیش‌ساز مشترک ماکروفاژها و اوستئوکلاستها تشکیل می‌شوند. لذا این سلول‌ها که از نسل سلول‌های خونساز مشتق می‌شوند، با سلول‌های مزانشیمال که استئوبلاست‌ها را می‌سازند، کاملاً متفاوت هستند. عوامل متعددی شناسایی شده‌اند که تکامل اوستئوکلاست را تنظیم می‌نمایند (شکل ۱۸-۳۲۳). عوامل تولیدشده به‌وسیله اوستئوبلاست‌ها یا سلول‌های استرومایی مغز استخوان به اوستئوبلاست‌ها امکان می‌دهند که تکامل و فعالیت اوستئوکلاست‌ها را کنترل کنند. فاکتور محرک کولونی ماکروفاژ (M-CSF) نقش بسیار حیاتی در تعدادی از مراحل این مسیر بازی می‌کند و در نهایت منجر به جوش خوردن سلول‌های پیش‌ساز اوستئوکلاست و تشکیل اوستئوکلاست‌های فعال و چند هسته‌ای می‌شود. لیگاند RANK یکی از اعضای خانواده فاکتور نکروز تومور (TNF) است که بر سطح پیش‌سازهای اوستئوبلاست‌ها و فیبروبلاست‌های استرومایی بیان می‌شود. طی فرایندی که شامل تعامل میان سلول‌ها است، لیگاند RANK به گیرنده RANK در پیش‌سازهای اوستئوکلاست متصل می‌شود و تمایز و فعال شدن اوستئوکلاست را تحریک می‌کند. از سوی دیگر، یک گیرنده محلول در گردش موسوم به اوستئوپروتگرین<sup>۱</sup> می‌تواند به لیگاند RANK متصل شده و تمایز اوستئوکلاست را مهار کند. تعدادی از فاکتورهای رشد و سیتوکینها (از جمله اینترفرون‌های ۱، ۶، و ۱۱؛ TNF؛ و اینترفرون گاما) تمایز و عملکرد اوستئوکلاست را تعدیل می‌کنند. اکثر هورمون‌هایی که عملکرد اوستئوکلاست را تحت تأثیر قرار می‌دهند مستقیماً این سلول را هدف قرار نمی‌دهند بلکه با تأثیر بر رده سلول‌های استئوبلاستی موجب افزایش تولید M-CSF و RANK می‌شوند. PTH و  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  هر دو از طریق مکانیسم‌های غیرمستقیم سبب افزایش تعداد و فعالیت اوستئوکلاست می‌شوند، در مقابل، کلسی‌تونین به گیرنده‌اش در سطح قاعده‌ای

را کنترل می‌کنند. *Runx2* یک فاکتور نسخه‌برداری است که به‌صورت اختصاصی در کندروسیته‌ها (سلول‌های غضروف) و پیش‌سازهای اوستئوبلاست‌ها، و همچنین در کندروسیته‌های هیپرتروفیک و اوستئوبلاست‌های بالغ تولید می‌شود. *Runx2* تولید چند پروتئین مهم اوستئوبلاست را تنظیم می‌کند، از جمله اوستریکس<sup>۱</sup> (یکی دیگر از فاکتورهای نسخه‌برداری که برای بلوغ اوستئوبلاست لازم است)، اوستئوپونین<sup>۲</sup>، سیالوپروتئین استخوان، کلاژن نوع I، اوستئوکالین، و فعال‌کننده - گیرنده لیگاند NFκB (RANK). میزان بیان *Runx2* تا حدودی به‌وسیله پروتئین‌های مورفوزینیک استخوان<sup>۳</sup> (BMPs) تنظیم می‌شود. موش‌های دچار کمبود *Runx2* فاقد اوستئوبلاست هستند، درحالی‌که موش‌هایی که فقط یکی از آلله‌های آنها حذف شده است (*Runx2*+/-) در تشکیل استخوان‌های ترقوه و بعضی از استخوان‌های مجامه دچار تأخیر می‌شوند. ناهنجاری‌های اخیر مشابه همان‌هایی هستند که در انسان در اختلال دیس‌پلازی کیدوکرانیال<sup>۴</sup> مشاهده می‌شوند؛ این اختلال نیز به‌علت جهش‌های غیرفعال‌کننده هتروزیگوت در *Runx2* رخ می‌دهد.

مولکول ناقل پیام پاراکرین به‌نام «خارپشت هندی»<sup>۵</sup> (Ihh) نیز نقش بسیار مهمی در رشد و نمو اوستئوبلاست بازی می‌کند؛ شاهد این مدعا، موش‌های دچار کمبود Ihh است که در استخوان تشکیل‌شده در یک قالب غضروفی (استخوانی شدن داخل غضروفی)<sup>۶</sup> فاقد اوستئوبلاست هستند. پیام‌های منشأ گرفته از اعضای خانواده فاکتورهای پاراکرین wnt (جایگاه ادغام ویروس موشی مولد تومور پستانی نوع بدون بال)<sup>۷</sup> نیز برای تکثیر و تمایز اوستئوبلاست‌ها مهم هستند. شمار زیادی از عوامل دیگر تنظیم‌کننده رشد بر عملکرد اوستئوبلاست تأثیر می‌گذارند، از جمله سه فاکتور رشد تغییرشکل‌دهنده β که قرابت زیادی با یکدیگر دارند، فاکتورهای رشد فیبروبلاست (FGF) ۲ و ۱۸، فاکتور رشد مشتق از پلاکت، و فاکتورهای رشد شبه‌انسولین (IGF) I و II. هورمون‌هایی نظیر هورمون پاراتیروئید (PTH) و ۱، ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D [ $1,25(\text{OH})_2$ ] گیرنده‌های تولیدشده به‌وسیله اوستئوبلاست‌ها را فعال می‌کنند تا هومئوستاز مواد معدنی تضمین شود و عملکردهای مختلفی در سلول استخوانی تحت تأثیر قرار گیرند. جذب استخوان عمدتاً به‌وسیله اوستئوکلاست‌ها انجام

- 1- Osterix
- 2- osteopontin
- 3- bone morphogenic proteins
- 4- cleidocranial dysplasia
- 5- Indian hedgehog
- 6- enchondral
- 7- wingless-type mouse mammary tumor virus
- 8- osteoprotegerin

بزرگسالان در حین ترمیم و بازسازی تشکیل شود، نسبت سلولها به ماتریکس نسبتاً زیاد است و با دسته‌های خشن الیاف کلاژن مشخص می‌شود که روی هم افتاده‌اند و به صورت تصادفی پراکنده شده‌اند (استخوان درهمن‌تیده<sup>(۳)</sup>). در بزرگسالان، استخوان بالغ‌تری سازمان می‌یابد که در آن دسته‌های الیاف آرایش منظمی به صورت صفحات متحدالمرکز یا موازی دارند (استخوان تیغه‌ای یا لاملا<sup>(۴)</sup>). در استخوانهای دراز، رسوب استخوان تیغه‌ای با آرایش متحدالمرکز در اطراف رگهای خونی، سیستم‌های هاورس را تشکیل می‌دهد. رشد طولی استخوانها به تکثیر سلولهای غضروفی و به توالی داخل‌غضروفی در صفحه رشد بستگی دارد. رشد درجهت پهنا و ضخامت استخوان با تشکیل استخوان در سطح پریوستی و جذب در سطح اندوستی همراه است، به گونه‌ای که سرعت تشکیل استخوان بیشتر از سرعت جذب آن است. در بزرگسالان و پس از بسته شدن صفحه‌های رشد، رشد طولی و تشکیل استخوان داخل‌غضروفی متوقف می‌شود، و فقط مقداری از فعالیت سلولهای غضروفی در زیر سطح مفصلی باقی می‌ماند. با این وجود حتی در بزرگسالان، بازسازی استخوان (در سیستم‌های هاورس و همچنین در استخوان ترابکولی) در سراسر عمر ادامه پیدا می‌کند. در بزرگسالان تقریباً ۴٪ از سطح استخوان ترابکولی (نظیر ستیغ خاصره<sup>(۵)</sup>) در جذب فعال استخوان دخیل است، درحالی‌که ۱۰ تا ۱۵٪ از سطوح ترابکولی به وسیله اوستئوید (استخوان جدید معدنی نشده که به وسیله استئوبلاست‌ها تولید شده است) پوشیده شده است. مطالعات رادیوایزوتوپ نشان می‌دهند که قریب به ۱۸٪ از کل کلسیم اسکلت در طی هر سال رسوب می‌کند و مجدداً برداشت می‌شود. لذا استخوان یک بافت فعال دارای متابولیسم است که به خورسانی کامل و سالمی نیاز دارد. چرخه جذب و تشکیل استخوان یک فرایند بسیار هماهنگ است که به وسیله واحد چندسلولی پایه‌ای مرکب از گروهی شامل اوستئوکلاست‌ها و اوستئوبلاست‌ها انجام می‌شود (شکل ۲-۴۲۳).

پاسخ استخوان به شکستگی‌ها، عفونت، و اختلال در

اوستئوکلاست‌ها متصل می‌شود و عملکرد اوستئوکلاست‌ها را مستقیماً مهار می‌کند. استرادیول دارای چندین محل تأثیرگذاری در استخوان است، از جمله اوستئوکلاست‌ها، سلول‌های ایمنی، و استئوبلاست‌ها؛ عملکرد استرادیول روی این سلول‌ها به کاهش تعداد اوستئوکلاست‌ها و کاهش جذب استخوان منجر می‌شود.

جذب استخوان به واسطه اوستئوکلاست در فضاهای کنگره‌داری رخ می‌دهد (موسوم به لاکونا‌های هاوشیپ<sup>(۱)</sup>) که اتصال اوستئوکلاست‌ها به این فضاها از طریق یک اینتگرین اختصاصی  $\alpha_v\beta_3$  به اجزاء ماتریکس استخوانی نظیر اوستئوپونین صورت می‌گیرد. اوستئوکلاست پیوند محکمی با ماتریکس زیرین تشکیل می‌دهد و پروتون، کلراید، و پروتئینازهایی را به فضای محصور که شبیه یک لیزوزوم خارج‌سلولی است ترشح می‌کند. سطح فعال اوستئوکلاست، حاشیه ناهمواری را تشکیل می‌دهد که حاوی یک پمپ پروتون اختصاصی ATPase است؛ این پمپ اسید ترشح می‌کند و فاز معدنی را به حالت محلول درمی‌آورد. کربنیک آنهیدراز (ایزوانزیم نوع II) درون اوستئوکلاست، پروتونهای لازم را تولید می‌کند. ماتریکس استخوان در این محیط اسیدی مجاور حاشیه ناهموار، از طریق پروتئازهایی که در pH پایین عمل می‌کنند نظیر کاتپسین<sup>(۲)</sup> جذب می‌شود.

در رویان و در کودک در حال رشد، تشکیل استخوان از طریق نوسازی و جایگزینی غضروفی که قبلاً کلسیفیه شده است (تشکیل استخوان درون غضروفی) صورت می‌گیرد و با در تعداد اندکی از استخوان‌ها بدون وجود ماتریکس غضروفی تشکیل می‌شود (تشکیل استخوان داخل‌غشایی). طی استخوان‌سازی داخل غضروفی، کندروسیته‌ها تکثیر می‌شوند، یک ماتریکس ترشح و آن را معدنی می‌کنند، بزرگ (هیپرتروفی) می‌شوند، و سرانجام می‌میرند، و از این طریق استخوان را بزرگ می‌کنند و ماتریکس و فاکتورهای را فراهم می‌آورند که تشکیل استخوان داخل‌غضروفی را تحریک می‌کنند. تنظیم این برنامه به وسیله فاکتورهای موضعی نظیر IGF-I و II، Ihh، پپتید مرتبط با هورمون پاراتیروئید (PTHrP)، و FGF ها، و همچنین به وسیله هورمونهای سیستمیک همچون هورمون رشد، گلوکوکورتیکوئیدها، و استروژن صورت می‌گیرد.

در استخوان جدید خواه در شیرخواران باشد و یا در

1- Howship's lacunae

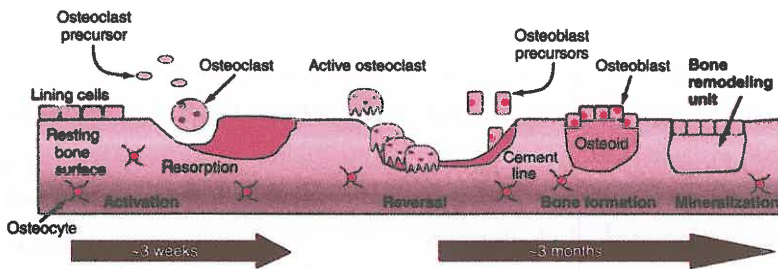
2- cathepsin

3- woven bone

4- lamellar bone

5- iliac crest





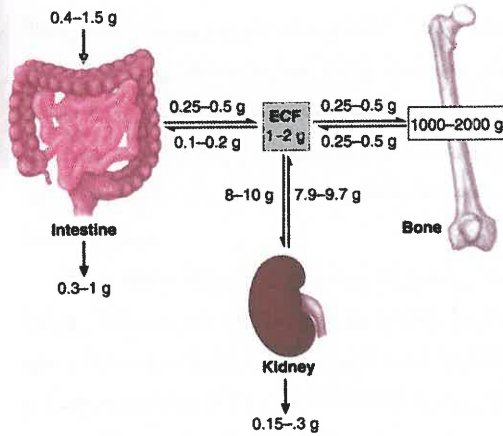
**شکل ۲-۴۲۳** الگوی نمادین بازسازی استخوان. چرخه بازسازی استخوان توسط واحد پایه‌ای چند سلولی (BMU) انجام می‌گیرد که شامل گروهی از استئوکلاست‌ها و استئوبلاست‌ها است. در استخوان قشری، تونل BMUs از میان بافت عبور می‌نماید درحالی‌که در استخوان اسفنجی، آنها سطح تراکولار را قطع می‌نمایند. فرایند بازسازی استخوان، با انقباض سلول‌های پوشاننده و به کارگیری پیش‌سازهای استئوکلاست‌ها آغاز می‌شود. این پیش‌سازها با هم جوش می‌خورند تا استئوکلاست‌های چند هسته‌ای و فعال تشکیل شود که باعث جذب استخوان می‌گردد. استئوکلاست‌ها به استخوان چسبیده، با اسیدی کردن و هضم پروتئولیتیک، آن را برداشت می‌نمایند. وقتی BMUs پیشروی می‌نمایند، اوستئوکلاست‌ها منطقه جذب را رها کرده، اوستئوبلاست‌ها به سمت آن حرکت می‌نمایند تا ناحیه حفر شده را بپوشانند و با ترشح استئوئید، فرایند ساخت استخوان جدید را آغاز نمایند. این استئوئید در نهایت معدنی شده، به استخوان جدید تبدیل می‌شود. بعد از معدنی شدن اوستئوئید، استئوبلاست‌ها پهن تر گشته، یک لایه پوشاننده بر روی استخوان جدید تشکیل می‌دهند.

ایجاد می‌شود، اسکلوستین است که مسیر پیام‌رسانی wnt را مهار می‌کند. نیروهای مکانیکی تولید اسکلوستین را مهار می‌کنند و بنابراین تولید استخوان توسط استئوبلاست‌ها افزایش می‌یابد. ضایعات بزرگ‌شونده استخوان نظیر تومورها، سبب القای جذب استخوان در سطح تماس با تومور می‌شوند؛ این کار از طریق تولید لیگاند‌هایی مثل PTHrP انجام می‌گیرد که تمایز و عملکرد اوستئوکلاست‌ها را تحریک می‌کنند. حتی در اختلالاتی که ساختار استخوان را شدیداً به هم می‌ریزند (مثل بیماری پازه) بازهم نیروهای مکانیکی هستند که بازسازی و شکل‌گیری استخوان را تعیین می‌کنند. بنابراین، انعطاف‌پذیری استخوان نمایانگر تعامل سلول‌ها با یکدیگر و با محیط اطراف آنها است.

اندازه‌گیری محصولات فعالیت اوستئوبلاست و اوستئوکلاست می‌تواند به تشخیص و درمان بیماری استخوان کمک کند. فعالیت اوستئوبلاست را می‌توان با اندازه‌گیری سطح سرمی آلکان فسفاتاز مختص استخوان ارزیابی کرد. به‌همین ترتیب، اوستئوکلسین، (که نوعی پروتئین ترشح‌شده از اوستئوبلاست‌ها است) تقریباً فقط توسط اوستئوبلاست‌ها تولید می‌شود. فعالیت اوستئوکلاست را می‌توان با اندازه‌گیری محصولات حاصل از تخریب کلاژن ارزیابی کرد. مولکول‌های کلاژن با تشکیل پیوندهای جانبی

خون‌رسانی و به ضایعات بزرگ‌شونده نسبتاً محدود است. استخوان مرده باید جذب شود و به‌جای آن استخوان جدید تشکیل گردد؛ این فرایند به‌همراه رشد رگ‌های خونی جدید به‌داخل ناحیه درگیر انجام می‌شود. در آسیب‌هایی که سازماندهی بافت را مختل می‌کنند نظیر شکستگی که در آن قطعات شکسته به‌خوبی در مقابل یکدیگر قرار نگرفته‌اند و یا وقتی که در محل شکستگی حرکت و جابه‌جایی وجود داشته باشد سلول‌های پیش‌ساز استرومایی مراحل اولیه استخوان‌سازی داخل غضروفی را آغاز می‌کنند و غضروفی را به وجود می‌آورند که بعداً با استخوان و مقدار متغیری بافت فیبرو جایگزین می‌شود. اگر قطعات شکسته به‌خوبی در مقابل هم قرار گرفته و تثبیت شده باشند و در محل شکستگی حرکت ناچیزی وجود داشته باشد، ترمیم عمدتاً از طریق تشکیل استخوان جدید رخ می‌دهد، بدون اینکه بافت جوشگاهی اضافی ایجاد گردد.

بازسازی استخوان در امتداد خطوط نیرو که به‌وسیله فشارهای مکانیکی تولید می‌شوند رخ می‌دهد. پیام‌های حاصل از این فشارهای مکانیکی به‌وسیله اوستئوسیت‌ها احساس می‌شوند، و این سلول‌ها پیام‌های مذکور را به اوستئوکلاست‌ها و اوستئوبلاست‌ها و یا به پیش‌سازهای آنها منتقل می‌کنند. یکی از این پیام‌ها که به وسیله استئوسیت‌ها



**شکل ۳-۴۲۳** هوئوستاز کلسیم. تصویری نمادین از محتوای کلسیم مایع خارج سلولی (ECF) و استخوان به علاوه رژیم غذایی و مدفوع. حجم جریان کلسیم در هر روز که با روش‌های مختلف محاسبه شده، در بخش‌های انتقالی روده، کلیه و استخوان نشان داده شده است. محدوده مقادیر کلسیم، تقریبی بوده، فقط به منظور توضیح برخی نکات بحث شده در متن، انتخاب شده است. در وضعیت تعادل کلسیم، میزان آزاد شدن کلسیم از استخوان و جذب شدن آن به استخوان، یکسان است.

فعال کنند و عملکرد سلول را به سرعت تغییر دهند. غلظت کلسیم تام در خون در حالت طبیعی  $2.2-2.6 \text{ mmol/L}$  (۸/۵ تا  $10.5 \text{ mg/dL}$ ) است که تقریباً ۵۰٪ آن یونیزه است. مابقی این کلسیم به صورت یونی به پروتئین‌های دارای بار منفی متصل شده است (عمدتاً آلبومین و ایمونوگلوبولینها) و یا پیوندهای سستی با فسفات، سیتрат، سولفات، یا سایر آنیونها تشکیل می‌دهد. تغییر غلظت پروتئینهای سرم مستقیماً بر غلظت تام کلسیم خون تأثیر می‌گذارد، حتی در صورتی که غلظت کلسیم یونیزه طبیعی باقی بماند. یک روش برای تصحیح تغییرات پروتئین و محاسبه کلسیم تام سرم (برحسب  $\text{mg/dL}$ ) عبارت است از ضرب کردن ۰/۸ در مقدار کاهش آلبومین سرم (برحسب  $\text{g/dL}$ ) یا ضرب کردن ۰/۵ در مقدار کاهش ایمونوگلوبولین سرم (برحسب  $\text{g/dL}$ ). با این حال این مقادیر تصحیح شده فقط تقریبی‌های کلی از حدود غلظت کلسیم آزاد را به دست می‌دهند و بویژه در جریان

هیدروکسی پیرییدینوم، در ماتریکس خارج سلولی به صورت کووالانسی به یکدیگر متصل می‌شوند (فصل ۴۲۷). پس از تخریب استخوان به وسیله استئوکلاست‌ها می‌توان این پپتیدهای دارای پیوندهای جانبی را هم در ادرار و هم در خون اندازه گیری کرد.

## متابولیسم کلسیم

بیش از ۹۹٪ از ۱ تا ۲ کیلوگرم کلسیمی که در حالت طبیعی در بدن انسان بالغ وجود دارد، در اسکلت قرار گرفته است؛ این کلسیم سبب استحکام مکانیکی بدن می‌شود و به صورت منبع ذخیره‌ای عمل می‌کند که گاه برای حفظ غلظت کلسیم مایع خارج سلولی (ECF) لازم می‌شود (شکل ۳-۴۲۳). افزایش و تجمع کلسیم اسکلتی نخستین بار در سه ماهه سوم زندگی جنینی به حد قابل ملاحظه‌ای می‌رسد، در دوران کودکی و نوجوانی تسریع می‌شود، در اوایل بزرگسالی به اوج خود می‌رسد، و پس از آن به تدریج کاهش می‌یابد و سرعت این کاهش به ندرت از ۱ تا ۲٪ در سال بیشتر می‌شود. این تغییرات آهسته در محتوای کلی کلسیم اسکلت، در تقابل با سرعت‌های نسبتاً بالای جریان‌های روزانه و کاملاً دقیق کلسیم به داخل و خارج از استخوان (هر کدام تقریباً  $50-250 \text{ mg}$ ) قرار دارد، که به واسطه فعالیت مشترک اوستئوبلاست و اوستئوکلاست انجام می‌شود. بقیه کلسیم اسکلتی (۰/۵ تا ۱ درصد)، آزادانه با کلسیم مایع خارج سلولی قابل تبادل است (به طور مثال از طریق یک تعادل شیمیایی). غلظت کلسیم یونیزه در مایع خارج سلولی (ECF) می‌بایست در محدوده باریکی حفظ شود، چون کلسیم در شمار زیادی از عملکردهای سلولی نقش بسیار مهمی بازی می‌کند، مخصوصاً عملکردهای مربوط به فعالیت عصبی عضلانی، ترشح، و انتقال پیام. سطح کلسیم آزاد سیتوزولی درون سلول تقریباً  $10 \text{ nmol/L}$  و  $10,000$  بار کمتر از غلظت کلسیم یونیزه در خون و مایع خارج سلولی است ( $1.3-1.1 \text{ mmol/L}$ ). کلسیم سیتوزولی برخلاف کلسیم خارج سلولی، نقش ساختمانی ندارد، بلکه عملکرد پیام‌رسانی را ایفا می‌کند. این شیب شیمیایی شدید سبب تسهیل ورود سریع کلسیم از طریق کانال‌های کلسیمی مختلف غشاء می‌شود که هورمون‌ها، متابولیتها، یا میانجی‌های عصبی می‌توانند آنها را

نظیر کربنات کلسیم صدق می‌کند که قابلیت تفکیک ضعیفی دارند. درواقع مقادیر زیاد کربنات کلسیم که به‌صورت یکجا مصرف شده باشند جذب ضعیفی دارند چون اسید معده را خنثی می‌کنند. در افراد مبتلا به آلکالیدری یا تحت‌درمان با داروهایی که ترشح اسید معده را مهار می‌کنند باید این مکملها را همراه با وعده‌های غذا مصرف کرد تا جذب آنها به حداکثر برسد. استفاده از سیترات کلسیم در این شرایط ممکن است ارجح باشد. جذب کلسیم همچنین ممکن است در بیماری‌هایی نظیر نارسایی پانکراس یا صفراوی مختل شده باشد، چون در این حالت کلسیم خورده‌شده به‌صورت متصل به اسیدهای چرب جذب نشده یا سایر مواد غذایی باقی می‌ماند. مصرف کلسیم به مقادیر زیاد، سنتز  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  را کاهش می‌دهد، که سبب کاهش سرعت جذب فعال کلسیم در روده می‌شود. عکس این حالت وقتی رخ می‌دهد که مصرف کلسیم در رژیم غذایی محدود شده باشد. مقداری از کلسیم تقریباً  $5\text{mmol}$ – $2.5\text{mmol}$  در روز ( $200\text{--}100\text{mg/d}$ ) به‌عنوان جزء اجباری ترشحات روده دفع می‌شود و به وسیله هورمونهای کلسی‌تروپیک قابل تنظیم نیست.

تنظیم هورمونی کارایی جذب روده که تحت کنترل بازخوردی قرار دارد سبب جذب مقدار نسبتاً ثابتی از کلسیم در هر روز می‌شود که تقریباً معادل  $5$  تا  $7.5\text{mmol}$  در روز ( $400\text{--}200\text{mg/d}$ ) است و این مقدار تحت تأثیر تغییرات زیادی که در مقدار دریافت روزانه کلسیم رژیم غذایی رخ می‌دهد قرار نمی‌گیرد. این مقدار روزانه کلسیم جذب‌شده به‌گونه‌ای به‌وسیله کلیه‌ها دفع می‌شود که تحت تنظیم دقیق غلظت کلسیم یونیزه خون قرار دارد. تقریباً  $8$  تا  $10$  گرم کلسیم در هر روز به‌وسیله گلوامرولها پالایش می‌شود که از این میان فقط  $2$  تا  $3\%$  آن در ادرار ظاهر می‌گردد. بیشتر کلسیم پالایش‌شده ( $65\%$ ) در لوله‌های پروگزیمال بازجذب می‌شود؛ این بازجذب از طریق یک مسیر غیرفعال جنب‌سلولی صورت می‌گیرد که با بازجذب همزمان  $\text{NaCl}$  جفت شده است و به‌صورت اختصاصی تنظیم نمی‌شود. بخش ضخیم قشری شاخه صعودی قوس هنله ( $\text{cTAL}$ ) حدود  $20\%$  دیگر از کلسیم پالایش‌شده را بازجذب می‌کند که آن نیز از طریق یک مکانیسم جنب‌سلولی است. بازجذب کلسیم در  $\text{cTAL}$  مستلزم یک پروتئین پیوندگاه محکم بین‌سلولی موسوم به

بیماری‌های حاد، ممکن است همراه کننده باشند. اسیدوز نیز با کاهش اتصال کلسیم یونیزه به پروتئینها، غلظت کلسیم یونیزه را تغییر می‌دهد. در شرایط حادی که ممکن است سبب بروز ناهنجاری‌های کلسیم شوند، بهترین روش عبارت است از اندازه‌گیری مستقیم غلظت کلسیم یونیزه خون، با روشی که در آن از الکترودهای انتخاب‌کننده کلسیم استفاده می‌شود.

کنترل غلظت کلسیم یونیزه در مایع خارج‌سلولی اصولاً از طریق تنظیم سرعت جابه‌جایی کلسیم از خلال اپی‌تلیوم روده و کلیه صورت می‌گیرد. این تنظیم‌ها عمدتاً از راه تغییر در سطح هورمونهای  $\text{PTH}$  و  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  در خون انجام می‌شوند. کلسیم یونیزه خون با فعال‌کردن گیرنده‌های حسگر کلسیم ( $\text{CaSRs}$ )، در سلول‌های پاراتیروئید، ترشح  $\text{PTH}$  را مستقیماً سرکوب می‌کند. کلسیم یونیزه همچنین به‌واسطه اثرات آن بر تولید  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ، به صورت غیرمستقیم بر ترشح  $\text{PTH}$  تأثیر می‌گذارد. این متابولیت فعال ویتامین  $\text{D}$  از طریق یک مکانیسم بازخورد منفی که کاملاً شناخته نشده است، تولید  $\text{PTH}$  را مهار می‌کند (فصل ۴۲۳).

مقدار معمولی دریافت کلسیم از رژیم غذایی در ایالات متحده بسیار متفاوت است و از  $10$  تا  $37\text{mmol/d}$  ( $400\text{--}1500\text{mg/d}$ ) تغییر می‌کند. یک مؤسسه پزشکی توصیه کرده است که میزان مجاز دریافت کلسیم برای بالغین روزانه  $25\text{--}30\text{mmol}$  ( $1000\text{--}1200\text{mg}$ ) در نظر گرفته شود. در جذب روده‌ای کلسیم خورده‌شده، هر دو نوع مکانیسم‌های فعال (ترانس‌سلولار) و غیرفعال (جنب‌سلولی) نقش دارند. جذب غیرفعال کلسیم قابل اشباع شدن نیست و تقریباً  $5\%$  از دریافت روزانه کلسیم را شامل می‌شود، درحالی‌که مکانیسم فعال با ورود کلسیم از ناحیه رأس سلول‌ها از طریق کانال‌های ویژه یونی ( $\text{TRPV6}$  و  $\text{TRPV5}$ ) انجام می‌شود و تولید این کانال‌ها اساساً به‌وسیله  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  کنترل می‌شود، که در حالت طبیعی  $20$  تا  $70\%$  این مقدار را دربرمی‌گیرد. انتقال فعال کلسیم عمدتاً در قسمت پروگزیمال روده باریک (دوازدهه و قسمت پروگزیمال ژژنوم) رخ می‌دهد، هرچند که درجاتی از جذب فعال کلسیم در بیشتر قسمت‌های روده باریک اتفاق می‌افتد. برای اینکه میزان جذب کلسیم به حد مطلوب برسد، وجود اسید معده ضروری است. این امر مخصوصاً برای مکمل‌های کلسیمی

و  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  موجب فعال شدن جذب استخوان به وسیله اوستئوکلاست می شود تا کلسیم مورد نیاز از استخوان تأمین گردد؛ این حالت منجر به از بین رفتن پیشرونده استخوان و توازن منفی کلسیم می شود. افزایش PTH و  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  همچنین بازجذب کلیوی کلسیم را تقویت می کند، و  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  جذب کلسیم از روده را نیز تشدید می نماید. در سطوح بسیار بالای دریافت کلسیم  $< 10 \text{ mmol/d}$ ؛  $< 4 \text{ g/d}$  علی رغم اینکه جذب فعال روده ای و بازجذب کلسیم در لوله های کلیوی تا حد اکثر ممکن کاهش پیدا کرده اند، جذب غیر فعال روده ای ادامه پیدا می کند تا کلسیم را به مایع خارج سلولی منتقل کند. این حالت می تواند موجب هیپرکلسمی اوری شدید، نفروکلسینوز، نارسایی کلیوی پیشرونده، و هیپرکلسمی شود (مثل «سندرم شیرقلیا»<sup>۱</sup>). کمبود یا افزایش PTH یا ویتامین D، بیماری روده، و نارسایی کلیوی، از جمله سایر چالش های شایع پیش روی هومئوستاز طبیعی کلسیم به شمار می روند (فصل ۴۲۴).

### متابولیسم فسفر

با اینکه ۸۵٪ از قریب به ۶۰۰g فسفر بدن در مواد معدنی استخوان وجود دارد، ولی فسفر یکی از اجزای تشکیل دهنده اصلی داخل سلولی نیز به شمار می رود و به دو شکل آنیونهای آزاد و جزئی از ترکیبات بی شمار ارگانوفسفات نظیر پروتئین های ساختمانی، آنزیمها، فاکتورهای نسخه برداری، مواد حد واسط کربوهیدرات و لیپید، ذخایر پرانرژی (ATP، کراتین فسفات)، و اسیدهای نوکلئیک مشاهده می شود. برخلاف کلسیم، غلظت فسفر درون سلول نزدیک به غلظت آن در مایع خارج سلولی است (مثلاً  $1-2 \text{ mmol/L}$ ). در سلولها و مایع خارج سلولی، فسفر به چند شکل وجود دارد که عمده آنها  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  یا  $\text{NaHPO}_4^-$  و شاید ۱۰٪ به صورت  $\text{HPO}_4^{2-}$  است. این مخلوط آنیونها را در اینجا اصطلاحاً «فسفات» می نامیم. در سرم، حدود ۱۲٪ فسفر به پروتئینها متصل است. غلظت فسفات ها در خون و مایع خارج سلولی را عموماً برحسب فسفر عنصری بیان می کنند، که دامنه طبیعی آن در بالغین  $0.75-1.45 \text{ mmol/L}$  و  $2.5-4.5 \text{ mg/dL}$  (۱-۲)

پاراسلین- ۱<sup>۱</sup> است که افزایش غلظت کلسیم یا منیزیم خون آن را مهار می کند، و از طریق CaSR عمل می کند، که در غشای قاعده ای- جانبی این بخش از نفرون به میزان زیادی بروز پیدا می کند. عملکرد CaSR کلیوی مکانیسمی ایجاد می کند که از آنچه مستقیماً به وسیله PTH یا  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  اعمال می شود مستقل است و از طریق آن، کلسیم یونیزه سرم می تواند بازجذب کلیوی کلسیم را کنترل نماید. و سرانجام، تقریباً ۱۰٪ از کلسیم پالایش شده در لوله پیچیده دیستال (DCT) از طریق یک مکانیسم ترانس سلولار بازجذب می شود. کلسیم از راه کانالهای رآسی مختص کلسیم (TRPV5) وارد سطح مجرای سلول می شود؛ تعداد این کانال ها برحسب شرایط تنظیم می شود. کلسیم سپس به همراه یک پروتئین اختصاصی متصل شونده به کلسیم (calbindin-D28K) عرض سلول را طی می کند؛ این پروتئین غلظت کلسیم سیتوزولی را از تأثیر توده زیاد کلسیم منتقل شده محافظت می کند. مبادله کننده های  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  و  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase کلسیم را فعالانه از سطح قاعده ای- جانبی خارج می کنند و از این طریق شیب کلسیم ترانس سلولار را حفظ می نمایند. تمام این مراحل به صورت مستقیم یا غیرمستقیم به وسیله PTH تحریک می شوند. لوله پیچیده دیستال (DCT) همچنین محل اثر دیورتیکهای تیازیدی است که دفع ادراری کلسیم را از طریق کاهش سدیم بدن و در نتیجه، افزایش بازجذب کلسیم در لوله پروگزیمال پایین می آورند. در مقابل، افزایش مصرف سدیم در رژیم غذایی و یا افزایش ورود سدیم به لوله های دیستال به وسیله دیورتیکهای قوس هنله یا انفوزیون سالین، سبب دفع کلسیم به ادرار می شود.

مکانیسم های هومئوستاتیک که در شرایط طبیعی غلظت کلسیم یونیزه سرم را ثابت نگه می دارند، ممکن است در صورت افزایش یا کاهش شدید مصرف کلسیم و یا وقتی که اندامها یا دستگاههای هورمونی مربوط به آنها دچار اختلال شده باشند، به درستی عمل نکنند. براین اساس حتی با حداکثر فعالیت سیستم انتقال فعال روده ای وابسته به ویتامین D، اگر مقدار دریافت کلسیم به طور مداوم کمتر از  $5 \text{ mmol}$  در روز ( $> 200 \text{ mg/d}$ ) باشد، جذب کلسیم آن قدر کافی نخواهد بود که بتواند دفع اجباری از راه روده، کلیه، تعریق، یا سایر ترشحات را جایگزین کند. در این شرایط، افزایش سطوح خونی PTH



بهترین زمان اندازه‌گیری آن در حالت پایه و ناشتا است. کنترل فسفات سرم عمده‌تاً به‌وسیله میزان بازجذب فسفات پالایش‌شده توسط لوله‌های کلیوی (که تقریباً ۶-۴ در روز است) صورت می‌گیرد. به‌دلیل کارایی بسیار بالای جذب روده‌ای فسفات، دفع ادراری آن ثابت نیست اما با مقدار دریافتی از رژیم غذایی ارتباط مستقیم دارد. کسر دفعی فسفات (نسبت پاکسازی فسفات به کراتینین) عموماً در محدوده ۱۰ تا ۱۵٪ است. لوله پروگزیمال محل اصلی تنظیم بازجذب کلیوی فسفات است. این تنظیم به‌وسیله تغییرات فعالیت و بروز ناقل همزمان اختصاصی  $\text{Na}^+/\text{PO}_4^{2-}$  (NaPi-2a و NaPi-2c) در قسمت رأسی سلولهای لوله پروگزیمال صورت می‌گیرد. بروز این ناقل‌ها در قسمت رأسی سلولها به‌سرعت به‌وسیله PTH کاهش پیدا می‌کند؛ PTH عامل هورمونی مهمی در تنظیم دفع کلیوی فسفات است. FGF23 می‌تواند بازجذب فسفات را با مکانیسم مشابهی به‌شکل قابل‌ملاحظه‌ای مختل کند. جهش‌های فعال‌کننده FGF23 موجب بروز اختلال نادر اتوزوم غالب راشی‌تیسیم هیپوفسفاتیمیک می‌شوند. برخلاف PTH، مولکول FGF23 همچنین سنتز  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  را نیز کم می‌کند، و این کاهش با پایین‌آوردن جذب روده‌ای فسفات می‌تواند هیپوفسفاتیمی شدیدتری ایجاد کند. بازجذب کلیوی فسفات به تغییرات دریافت از رژیم غذایی پاسخ می‌دهد، به گونه‌ای که محدودکردن آزمایشی فسفات رژیم غذایی منجر به کاهش چشمگیر فسفات ادرار ظرف چند ساعت می‌شود، و این امر، قبل از هرگونه کاهش در فسفات سرم رخ می‌دهد (مثلاً در بار فسفات پالایش‌شده). این تطابق فیزیولوژیک کلیه با تغییرات فسفات رژیم غذایی، مستقل از PTH و احتمالاً تا حدودی با واسطه تغییر در سطح سرمی FGF23 رخ می‌دهد. نتیجه مطالعه موشهایی که ژن FGF23 آنها منهدم شده است نشان می‌دهد که عملکرد طبیعی FGF23 کاهش سطح فسفات و  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  در خون است. افزایش فسفات خون نیز به نوبه خود سبب افزایش سطح FGF23 در خون می‌شود.

بازجذب کلیوی فسفات در نتیجه هیپوکسمی، هیپونیزیمی، و هیپوفسفاتیمی شدید مختل می‌شود. افزایش حجم مایع خارج‌سلولی سبب تشدید پاکسازی فسفات و دهیدراسیون موجب اختلال آن می‌گردد. احتباس فسفات

است. از آنجا که حجم مایع داخل‌سلولی دوبرابر حجم مایع خارج‌سلولی است، اندازه‌گیری فسفات مایع خارج‌سلولی ممکن است نتواند میزان فسفات درون سلولها را به‌دقت نشان دهد، چون حتی جابه‌جایی‌های نسبتاً کم فسفات از یک بخش به بخش دیگر نیز میزان فسفات داخل‌سلولی را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

فسفات به‌فراوانی در غذاها یافت می‌شود و به‌شکل مؤثری (۶۵٪) توسط روده‌باریک جذب می‌گردد، حتی در صورتی‌که ویتامین D وجود نداشته باشد. از سوی دیگر، کارایی جذب فسفات می‌تواند از طریق مکانیسمهای جذب فعالی که به‌وسیله  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  تحریک می‌شوند، افزایش بیشتری پیدا کند (تا ۹۰-۸۵٪). از جمله این مکانیسم‌ها، فعال‌شدن ناقل همزمان  $\text{Na}^+/\text{PO}_4^{2-}$  است که فسفات را برخلاف شیب الکتروشیمیایی نامطلوب، به‌داخل سلولهای روده منتقل می‌کند. میزان خالص جذب روده‌ای فسفات در روزهای مختلف بسیار متفاوت است و به ترکیب رژیم غذایی بستگی دارد، ولی عموماً در محدوده ۵۰۰-۱۰۰۰ mg/d است. با مصرف مقادیر زیاد نمک‌های کلسیم یا هیدروکلرید Sevelamer (Renagel) می‌توان جذب فسفات را مهار کرد؛ این راهکارها معمولاً برای کنترل سطح فسفات سرم در نارسایی کلیوی به‌کار می‌روند. آنتی‌اسیدهای حاوی هیدروکسید آلومینیوم نیز جذب فسفات را کاهش می‌دهند ولی کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرند چون ممکن است سبب مسمومیت با آلومینیوم شوند. افت فسفات سرم مستقیماً باعث تحریک سنتز  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  در لوله‌های پروگزیمال کلیه می‌شود (احتمالاً از طریق کاهش سطح خونی FGF23) (ادامه متن را ببینید).

طی یک روز عادی ممکن است سطح فسفات سرم تا ۵۰٪ تغییر پیدا کند. این تغییر بازتاب تأثیر مصرف غذا است ولی یک چرخه زمینه‌ای شبانه‌روزی نیز وجود دارد که حداقل آن بین ساعات ۷ تا ۱۰ صبح است. تجویز کربوهیدرات مخصوصاً به‌صورت محلولهای دکستروز وریدی در حالت ناشتا می‌تواند فسفات سرم را بیش از  $0.7\text{mmol/L}$  ( $2\text{mg/dL}$ ) کاهش دهد که دلیل آن جذب سریع و مصرف توسط سلولها است. در هنگام درمان کتواسیدوز دیابتی و در حین آلكالوز متابولیک یا تنفسی نیز پاسخ مشابهی ایجاد می‌شود. به‌دلیل این تنوع گسترده در سطح فسفات سرم،

یکی از ویژگی‌های پاتوفیزیولوژیک مهم نارسایی کلیوی است (فصل ۳۳۵).

### هیپوفسفاتیسمی

**علل** هیپوفسفاتیسمی ممکن است به دلیل یک یا چند مورد از سه مکانیسم اولیه ایجاد شود: (۱) جذب ناکافی فسفات از روده، (۲) دفع مفرط فسفات از کلیه، یا (۳) توزیع مجدد سریع فسفات از مایع خارج سلولی به داخل استخوان یا بافت نرم (جدول ۴۲۳-۱). به دلیل فراوانی بالای فسفات در غذاها، جذب روده‌ای ناکافی امروزه تقریباً هرگز مشاهده نمی‌شود، مخصوصاً که آنتی‌اسیدهای حاوی هیدروکسید آلومینیوم که در روده به فسفات متصل می‌شوند، دیگر کاربرد رایجی ندارند. با این حال، ناشتایی یا بی‌غذایی می‌تواند سبب تخلیه فسفات بدن شود و زمینه را برای هیپوفسفاتیسمی بعدی در حین تغذیه مجدد فراهم کند، مخصوصاً اگر این تغذیه فقط با گلوکز وریدی انجام شود.

هیپوفسفاتیسمی مزمن معمولاً نشان‌دهنده یک اختلال پایدار دفع فسفات از لوله‌های کلیوی است. فعال شدن بیش از حد گیرنده‌های PTH/PTHrP در لوله‌های پروگزیمال، که به دلیل هیپرپاراتیروئیدی اولیه یا ثانویه یا به دلیل سندرم هیپرکلسمی بدخیمی با واسطه PTHrP رخ می‌دهد (فصل ۴۲۴)، از جمله شایع‌ترین علل هیپوفسفاتیسمی کلیوی محسوب می‌شوند، مخصوصاً به این دلیل که کمبود ویتامین D در سالمندان آمریکایی شیوع بالایی دارد. هیپرکلسمی هیپوکلسی‌اوریک خانوادگی و کندرودیسترونی جانسن<sup>۱</sup> نمونه‌های نادری از اختلالات ژنتیکی در این مقوله هستند (فصل ۴۲۴).

چند بیماری ژنتیکی و اکتسابی سبب دفع فسفات از لوله‌های کلیوی بدون ارتباط با PTH/PTHrP می‌شوند که با راشی‌تسم و اوستئومالاسی همراهاند. همه این بیماری‌ها با این ویژگی‌ها تظاهر می‌کنند: هیپوفسفاتیسمی شدید؛ دفع کلیوی فسفات، که گاه با آمینواسیدوری همراه است؛ کاهش سطح  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  در خون؛ سطح پایین طبیعی کلسیم سرم؛ و شواهد اختلال معدنی‌شدن غضروف یا استخوان. تحلیل این بیماری‌ها، به کشف هورمون «جدیدی» به نام FGF23 منجر شده است که یکی از تنظیم‌کننده‌های فیزیولوژیک مهم متابولیسم فسفات است. FGF23، با جذب

فسفات در لوله پروگزیمال را کاهش می‌دهد و همچنین  $\alpha 1$ -هیدروکسیلاز مسئول سنتز  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  را سرکوب می‌نماید. FGF23 بوسیله سلولهای رده اوستئوبلاست (به ویژه اوستئوسیت) سنتز می‌شود. رژیم‌های غذایی حاوی فسفات زیاد، سطح FGF23 را افزایش می‌دهند، و رژیم‌های غذایی حاوی فسفات کم، آن را کاهش می‌دهند. راشی‌تسم هیپوفسفاتیسمیک اتوزوم غالب (ADHR) اولین بیماری بود که با ناهنجاریهای FGF23 ارتباط داده شد. ADHR در نتیجه جهش‌های فعال‌کننده ژن کدکننده FGF23 رخ می‌دهد. این جهش‌ها سبب ایجاد تغییر در یک محل کلیدی می‌شوند که به طور عادی موجب غیرفعال شدن FGF23 سالم می‌گردد. بیماری‌های ژنتیکی متعدد دیگری هم هستند که با افزایش سطح TGF23 و هیپوفسفاتیسمی، تظاهر می‌کنند. شایع‌ترین علت ارثی، راشی‌تسم هیپوفسفاتیسمیک وابسته به X (XLH) است که به دلیل جهش‌های غیرفعال‌کننده در یک اندوپپتیداز موسوم به PHEX (ژن تنظیم‌کننده فسفات با شباهتهایی به اندوپپتیدازهای روی کروموزوم X<sup>۲</sup>) رخ می‌دهد و فراوانترین محل بروز آن، روی سطح اوستئوسیت‌ها و روی اوستئوبلاستهای بالغ است. بیماران مبتلا به XLH معمولاً سطح FGF23 بالایی دارند، و از بین بردن ژن FGF23، سبب برطرف شدن هیپوفسفاتیسمی در موشهای مبتلا به XLH می‌شود. هنوز معلوم نیست که غیرفعال شدن PHEX، چگونه به افزایش سطح FGF23 منجر می‌شود. دو سندرم نادر اتوزوم مغلوب هیپوفسفاتیسمیک وجود دارد که با افزایش سطح FGF23 همراه بوده و ناشی از جهش‌های غیرفعال‌کننده دنتین ماتریکس پروتئین-۱ (DMP1) و اکتونوکلوئید پیروفسفاتاز / فسفودی استراز (ENPP1) است که هر دو به طور طبیعی و به مقدار زیاد در استخوان تولید می‌شوند و تولید FGF23 را تنظیم می‌کنند. یک اختلال غیرعادی مولد هیپوفسفاتیسمی، اوستئومالاسی ناشی از تومور (TIO) است؛ TIO یک اختلال اکتسابی است و در آن توموری که معمولاً از منشأ مزانشیمی و عموماً از نظر بافت‌شناسی خوش‌خیم است، FGF23 یا مولکول‌های دیگری ترشح می‌کند که دفع فسفات از کلیه را

1- Jansen

2- phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome

I کاهش بازجذب فسفات در لوله‌های کلیه	e. آمیلونیدوز
A وابسته به PTH / PTHrP	f. سندرم همولیتیک اورمیک
۱- هیپرباتریوتیدی اولیه	g. پیوند کلیه یا رزکسیون قسمتی از کبد
۲- هیپرباتریوتیدی ثانویه	h. تجدید گرمادهی یا هیپرترمی القاشده
a. کمبود/مقاومت به ویتامین D	۴- داروها یا سموم
b. سوء جذب / بی‌غذایی کلیم	a. اتانول
c. سندرم بارتر	b. استازولامید، سایر دیورتیکها
d. هیپرکلسمی اوری کلیوی همراه با هیپومیزمی آنوزوم مغلوب	c. مقدار بالای استروژن‌ها یا گلوکوکورتیکوئیدها
۳- هیپرکلسمی بدخیمی وابسته به PTHrP	d. فلزات سنگین (سرب، کادمیوم، فریک اسید قنددار)
۴- هیپرکلسمی هیپوکلسمی اوریک خانوادگی	e. تولوئن، N متیل فورامید
B غیروابسته به PTH / PTHrP	f. سیس پلاتین، ایفوسفامید، فوسکارنت، راباما پسین
۱- افزایش FGF23 یا سایر "فسفانوسین‌ها"	II. اختلال جذب روده‌ای فسفات
a. راشی تیسیم هیپوفسفامیک وابسته به X (XLH)	A. آنی اسیدهای حاوی آلومینیوم
b. هیپوفسفاتی آنوزوم مغلوب (ARHP)	Sevelamer B
c. راشی تیسیم هیپوفسفامیک آنوزوم غالب (ADHR) (کمبود DMP1 و ENPP1)	III جابجایی فسفات خارج سلولی به داخل سلولها
d. سندرم استئومالاسی ناشی از تومور (TIO)	A. گلوکز وریدی
e. سندرم مک‌کیون آلبرایت (دیس‌پلازی فیبرو)	B. درمان کنواسینوز دیابتی یا هیپرگلیسمی طولانی‌مدت با تجویز انسولین
f. سندرم حال ایدرمال	C. کانکولامین‌ها (ای‌نفرین، دوبامین، البورتول)
۲- بیماری‌های کلیوی	D. آلکالوز تنفسی حاد
a. سندرم فانکونی	E. سپسیس گرم‌نفی، سندرم شوک توکسیک
b. سیستینوز	F. بهبودی از بی‌غذایی یا اسیدوز
c. بیماری ویلسون	G. تکثیر سلولی سریع
d. جهش در NaPi-2a یا NaPi-2c	۱- بحران بلاست لوسمیک
۳- سایر اختلالات سیستمیک	۲- اربیتروپیتین خیلی زیاد، سایر درمانها با هورمون رشد
a. دیابت شیرین خوب کنترل نشده	IV. تسریع تشکیل خالص استخوان
b. الکلیسم	A. متعاقب پارائیروتیدکتومی
c. هیپرآلدوسترونیزم	B. درمان کمبود ویتامین D، بیماری باژه
d. هیپومیزمی	C. مناسبازهای اوستئوبلاستی

بیماری دنت<sup>۱</sup> یک اختلال وابسته به X مغلوب است که به دلیل جهش‌های غیرفعال‌کننده در *CLCN5* رخ می‌دهد؛ *CLCN5* یک ناقل کلر است که در اندوزومهای لوله

القا می‌کنند. این سندرم هیپوفسفاتی یک ظرف چند ساعت تا چند روز پس از رزکسیون موفقیت‌آمیز تومور مربوطه کاملاً برطرف می‌شود. این تومورها مقادیر زیادی از mRNA مربوط به FGF23 را تولید می‌کنند و در بیماران مبتلا به TIO معمولاً FGF23 در خون افزایش می‌یابد.

پروگزیمال بروز می‌یابد؛ تظاهرات این بیماری عبارت‌اند از: هیپرکلسمی اوری، هیپوفسفاتی، و سنگهای راجعه کلیوی. دفع کلیوی فسفات در افراد الکلی و بیماران دیابتی که بیماری خود را به خوبی کنترل نمی‌کنند شایع است؛ درمان این افراد (به ترتیب) با گلوکز وریدی یا انسولین، آنها را در معرض خطر هیپوفسفاتی درمانزاد قرار می‌دهد. دیورتیکها و برخی از داروها و سموم دیگر می‌توانند نقایصی در بازجذب فسفات در لوله‌های کلیوی ایجاد کنند (جدول ۱-۴۳۳).

در بیماران بستری، هیپوفسفاتی را غالباً می‌توان به تغییر شدید و حجیم توزیع فسفات از مایع خارج سلولی به داخل سلولها نسبت داد. درمان کتواسیدوز دیابتی با انسولین نمونه‌ای عملی از این پدیده است، و در آن شدت هیپوفسفاتی با شدت افت قبلی فسفات و سایر الکترولیتها ارتباط دارد (فصل ۴۱۷). این هیپوفسفاتی معمولاً چند ساعت پس از شروع درمان با انسولین به حداکثر می‌رسد و پیش بینی آن براساس اندازه‌گیری پایه فسفات سرم در زمان تظاهر بیماری که ازوتمی پیش‌کلیوی می‌تواند افت قابل ملاحظه فسفات را پنهان نگه دارد، مشکل است. سایر عواملی که ممکن است در ایجاد این هیپوفسفاتی حاد ناشی از توزیع مجدد نقش داشته باشند عبارت‌اند از: بی‌غذایی یا سوءتغذیه قبلی، تجویز گلوکز وریدی بدون سایر مواد مغذی، افزایش کاتکولامینهای خون (درون‌زاد یا برون‌زاد)، آلكالوز تنفسی، و بهبودی اسیدوز متابولیک.

هیپوفسفاتی همچنین ممکن است به‌صورت گذرا (طی چند هفته تا چند ماه) در حین مرحله تسریع‌شده تشکیل خالص استخوان به‌دنبال پاراتیرئوئیدکتومی به‌دلیل هیپرپاراتیروئیدی شدید اولیه و یا در حین درمان کمبود ویتامین D یا بیماری لیتیک پاژه رخ دهد. بارزترین شکل این هیپوفسفاتی معمولاً در بیمارانی دیده می‌شود که قبل از عمل جراحی، شواهدی از بازگردش بالای استخوانی دارند (مثل بالابودن سطح سرمی آلكالان فسفاتاز). متاستازهای اوستئوبلاستی نیز می‌توانند منجر به بروز این سندرم شوند.

### یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی تظاهرات بالینی

هیپوفسفاتی شدید بازتاب یک نقص فراگیر در متابولیسم انرژی سلول هستند که به‌دلیل تخلیه ATP، جابه‌جایی از فسفریلاسیون اکسیداتیو به طرف گلیکولیز، و اختلال عملکرد

ناشی از آن در بافتها یا اندامها رخ می‌دهد. هیپوفسفاتی حاد و شدید عمدتاً یا منحصراً در بیماران بستری رخ می‌دهد که به ناخوشی زمینه‌ای شدید طبی یا جراحی مبتلا هستند و افت فسفات از قبل به‌دلیل دفع مفراطی ادراری، سوءجذب شدید، یا سوءتغذیه در آنها ایجاد شده است. هیپوفسفاتی مزمن معمولاً شدت کمتری دارد و نمای غالب تظاهر بالینی آن، شکایات عضلانی اسکلتی نظیر درد استخوانی، اوستئومالاسی، شکستگی‌های کاذب، و ضعف عضلات پروگزیمال، و یا در کودکان، راشی تیسم و کوتاهی قد است.

تظاهرات عصبی عضلانی هیپوفسفاتی شدید متغیراند ولی ممکن است شامل ضعف عضلانی، لتارژی، سردرگمی (کنفوزیون)، اختلال موقعیت‌سنجی، توهمت، دیزآرتزی<sup>۱</sup>، دیس‌فاژی، فلج عضلات چشم، آنیزوکوری<sup>۲</sup>، نیستازموس، آتاکسی، ترمور مخچه‌ای، هیپورفلکسی، بالسموس<sup>۳</sup>، اختلال کنترل اسفنکتر، نقایص حسی دیستال، پارستزی، هیپرستزی، فلج فراگیر یا شبه‌گیلن‌باره صعودی، تشنج، کما، و مرگ باشند. عواقب وخیمی نظیر فلج، کنفوزیون، و تشنج فقط وقتی محتمل هستند که غلظت فسفات  $< 0.25 \text{ mmol/L}$  ( $< 0.8 \text{ mg/dL}$ ) باشد. در حین هیپوفسفاتی سریع‌آپشرونده ممکن است رابدومیولیز رخ دهد. تشخیص رابدومیولیز ناشی از هیپوفسفاتی ممکن است نادیده گرفته شود، چنان که تا ۳۰٪ از بیماران مبتلا به هیپوفسفاتی حاد ( $> 0.7 \text{ mM}$ ) سطوح بالایی از کراتین فسفوکیناز دارند که ۱ تا ۲ روز پس از به‌حداقل رسیدن فسفات سرم به حداکثر می‌رسد؛ در این هنگام ره‌اشدن فسفات از میوسیت‌های آسیب‌دیده ممکن است منجر به طبیعی‌شدن تقریبی سطوح در گردش فسفات شود.

نارسایی تنفسی و اختلال عملکرد قلبی، که با تجویز فسفات قابل برگشت هستند، ممکن است در سطوح فسفات سرم  $0.5-0.8 \text{ mmol/L}$  ( $1.5-2.5 \text{ mg/dL}$ ) رخ دهند. نقایص لوله‌ای کلیوی، نظیر اسیدوز لوله‌ای، گلیکوزوری، و اختلال بازجذب سدیم و کلسیم نیز ممکن است ایجاد شوند. ناهنجاریهای هماتولوژیک با کاهش داخل‌سلولی ATP و ۲، ۳-دی فسفولیسرات ارتباط دارند و ممکن است عبارت باشند از میکرواسفروسیتوز و همولیز گلبول‌های قرمز؛ اختلال

1- dysarthria

2- anisocoria

3- ballismus



## جدول ۲-۴۲۳ درمان وریدی هیپوفسفاتی

در نظر گرفتن:

شدت احتمالی افت زمینه‌ای فسفات

تجویز همزمان گلوکز وریدی

وجود عوارض عصبی عضلانی، قلبی ریوی، یا همانولوزیک ناشی از هیپوفسفاتی

عملکرد کلیوی [اگر کراتینین سرم  $< 2.0 \text{ mg/dL}$  ( $< 220 \mu\text{mol/L}$ ) باشد باید مقدار دوز را ۵۰٪ کاهش داد]

سطح کلسیم سرم (ابتدا هیپوکلسمی را اصلاح کنید؛ در هیپرکلسمی مقدار دوز را ۵۰٪ کاهش دهید)

دستورالعمل‌ها:

فسفر سرم mM(mg/dL)	سرعت انفوزیون mmol/h	مدت (ساعت)	مقدار کلی تجویز شده، mmol
$> 0.8$ ( $> 2.0$ )	۲	۶	۱۲
$> 0.5$ ( $> 1.5$ )	۴	۶	۲۴
$> 0.3$ ( $> 1.0$ )	۸	۶	۴۸

سرعتهای ذکر شده برای یک فرد  $70 \text{ kg}$  محاسبه شده‌اند؛ سطح فسفر و کلسیم سرم را باید در طول درمان هر ۶ تا ۱۲ ساعت اندازه‌گیری کرد؛ انفوزیون را می‌توان تکرار کرد تا سطح فسفر سرم به‌صورت پایدار بیشتر از  $0.7 \text{ mmol/L}$  ( $< 2.0 \text{ mg/dL}$ ) شود؛ اکثر فراورده‌های موجود در ایالات متحده  $2 \text{ mmol/mL}$  فسفات سدیم یا پتاسیم دارند.

هیپرپاراتیروئیدی ثانویه ناشی از کمبود ویتامین D معمولاً به درمان با ویتامین D و کلسیم به‌تنهایی پاسخ می‌دهد.  $\text{ADHR}$ ،  $\text{TIO}$ ،  $\text{XLH}$  و اختلالات مشابه آنها در توبولهای کلیه معمولاً با تجویز مقادیر منقسم خوراکی فسفات قابل درمان هستند؛ این درمان اغلب با تجویز تکمیلی کلسیم و  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  همراه است تا انسداد مسیر کلیوی سنتز  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  میان‌بر زده شود و از هیپرپاراتیروئیدی ثانویه ناشی از سرکوب سطح کلسیم مایع خارج سلولی جلوگیری گردد. در بیمارانی که به‌این شکل تحت درمان قرار می‌گیرند برای جلوگیری از نفروکلسینوز می‌توان از دیورتیکهای تیازیدی استفاده کرد. طبیعی شدن کامل هیپوفسفاتی در این شرایط عموماً امکان‌پذیر نیست. درمان مطلوب  $\text{TIO}$  خارج کردن تومور

تفکیک اکسی‌هموگلوبین؛ نقص شیمیوتاکیسی، فاگوسیتوز، و باکتری‌کشی لکوسیتها؛ و اختلال عملکرد پلاکتها همراه با خونریزی خودبه‌خودی دستگاه گوارش.

## هیپوفسفاتی

## درمان

هیپوفسفاتی شدید [ $> 0.7 \text{ mmol/L}$  ( $> 2 \text{ mg/dL}$ )] مخصوصاً در شرایط زمینه‌ای افت فسفات، اختلال الکترولیتی خطرناکی ایجاد می‌کند که باید سریعاً اصلاح گردد. متأسفانه بر پایه سطح فسفات در گردش نمی‌توان مجموع کمبود فسفات بدن را به آسانی پیش‌بینی کرد و لذا رویکرد درمان می‌بایست به‌صورت تجربی باشد. در مورد آستانه تجویز وریدی فسفات و مقدار تجویز آن باید عملکرد کلیوی، شدت احتمالی و مدت افت زمینه‌ای فسفات، و وجود و شدت علائم منطبق با هیپوفسفاتی را مورد توجه قرار داد. در بزرگسالان می‌توان فسفات را با اطمینان و بدون خطر به‌صورت وریدی تجویز کرد که به‌صورت مخلوطهای خنثای نمکهای سدیم و پتاسیم فسفات با مقادیر ابتدایی  $0.2$  تا  $0.7 \text{ mmol/kg}$  از فسفر عنصری طی ۶ ساعت (مثلاً  $50-100 \text{ mmol}$  طی ۶ ساعت) تجویز می‌شود، و مقادیر  $< 20 \text{ mmol}$  در ۶ ساعت به کسانی تجویز می‌شود که سطح سرمی فسفات  $> 0.5 \text{ mmol/L}$  ( $> 1.5 \text{ mg/dL}$ ) و عملکرد کلیوی طبیعی دارند. یک رویکرد پیشنهادی در جدول ۲-۴۲۳ ارائه شده است. سطح سرمی فسفات و کلسیم در تمام طول درمان باید به‌دقت تحت نظر گرفته شود (هر ۶ تا ۱۲ ساعت). حاصل ضرب سطوح سرمی کلسیم و فسفر نباید از ۵۰ بیشتر شود چون در این صورت خطر کلسیفیکاسیون نابه‌جا افزایش پیدا می‌کند. اگر هیپوکلسمی وجود داشته باشد، قبل از تجویز فسفات وریدی باید آن را اصلاح کرد. هیپوفسفاتی با شدت کمتر و در محدوده  $0.5$  تا  $0.8 \text{ mmol/L}$  ( $1.5-2.0 \text{ mg/dL}$ ) را معمولاً می‌توان با فسفات خوراکی درمان کرد که در مقادیر منقسم  $200-750 \text{ mg}$  در روز به‌صورت فسفر عنصری تجویز می‌شود؛ مقادیر بالاتر می‌تواند نفخ و اسهال ایجاد کند. درمان هیپوفسفاتی مزمن مستلزم اطلاع از علت یا علل این اختلال است. هیپوفسفاتی مرتبط با

## جدول ۳-۴۲۳ علل هیپرفسفاتی

### I. اختلال دفع کلیوی فسفات

A. نارسایی کلیوی

B. هیپوپاراتیروئیدی

۱- تکاملی

۲- خودایمنی

۳- متعاقب پرنونایی یا جراحی گردن

۴- جهش‌های فعال‌کننده گیرنده حسگر کلسیم

C. سرکوب پاراتیروئید

۱- هیپرکلسمی غبروابسته به پاراتیروئید

a. مسمومیت با ویتامین D یا ویتامین A

b. سارکوئیدوز، سایر بیماری‌های گرانولوماتو

c. بی‌تحرکی، متاستازهای اوستئولیتیک

d. سندرم شیر-قلبا

۲- هیپومینیمی یا هیپرمنیمی شدید

D. هیپوپاراتیروئیدی کاذب

E. آکرومگالی

F. کلسینوز توموری

G. درمان با هپارین

### II. ورود مقادیر زیاد فسفات به مایع خارج سلولی

A. تجویر سریع فسفات برون‌زاد (وریدی، خوراکی، رکتال)

B. نکرور یا آسیب سلولی گسترده

۱- کوفتگی

۲- رابدومیولیز

۳- هیپرترمی

۴- هپانیت برق‌آسا

۵- درمان سیتوتوکسیک

C. عرق‌خونی همولیتیک شدید

C. جایجایی بین سلولی فسفات

۱- اسیدوز متابولیک

۲- اسیدوز تنفسی

مولد آن است؛ برای تعیین محل این تومور می‌توان از بررسی رادیوگرافی اسکلت با اسکن استخوان استفاده کرد (چون بسیاری از این تومورها در استخوان قرار گرفته‌اند) و با اسکن رادیونوکلئید با استفاده از سستامیبی<sup>۱</sup> یا اوکترئوتید نشاندار را به کار برد. درمان موفق هیپوفسفاتی ناشی از TIO با اوکترئوتید در تعداد اندکی از بیماران گزارش شده است.

## ■ هیپر فسفاتی

**علل** اگر مقدار فسفات پالایش‌شده و میزان پالایش گلومرولی (GFR) طبیعی باشند، کنترل سطح فسفات سرم از طریق تنظیم سرعت بازجذب فسفات به‌وسیله ناقل همزمان NaPi-2 در لوله پروگزیمال انجام می‌شود. هورمون‌های اصلی تنظیم‌کننده فعالیت NaPi-2، PTH و FGF23 هستند. هیپر فسفاتی در بزرگسالان به‌صورت غلظت ناشای فسفات سرم  $1.8 \text{ mmol/L} < 1.8 \text{ mmol/L}$  ( $5.5 \text{ mg/dL}$ ) تعریف می‌شود و علل معمول آن عبارت‌اند از: اختلال پالایش گلومرولی، هیپوپاراتیروئیدی، ورود بیش از حد فسفات به مایع خارج سلولی (از استخوان، روده، یا درمان تزریقی فسفات)، یا مجموعه‌های دیگری از این عوامل (**جدول ۳-۴۲۳**). حد بالای دامنه طبیعی غلظت فسفات سرم در کودکان و نوزادان بالاتر است [ $2.4 \text{ mmol/L}$  ( $7 \text{ mg/dL}$ )]. افتراق هیپر فسفاتی ناشی از اختلال دفع کلیوی فسفات از هیپر فسفاتی ناشی از ورود بیش از حد فسفات به مایع خارج سلولی سودمند است (**جدول ۳-۴۲۳**).

در نارسایی مزمن کلیوی، کاهش GFR منجر به احتباس فسفات می‌شود. هیپر فسفاتی نیز به‌نوبه خود موجب اختلال بیشتر سنتز کلیوی  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  افزایش سطح FGF23 و تحریک هیپرتروفی و ترشح PTH، هم به‌صورت مستقیم و هم به‌صورت غیرمستقیم می‌شود (با کاهش سطح کلسیم یونیزه خون). بنابراین هیپر فسفاتی یکی از علل اصلی هیپوپاراتیروئیدی ثانویه به نارسایی کلیوی است و باید درابتدای سیر بیماری مورد توجه قرارگیرد (**فصل‌های ۳۳۵ و ۴۲۳**).

هیپوپاراتیروئیدی از طریق افزایش بروز ناقل همزمان NaPi-2 در لوله پروگزیمال منجر به هیپر فسفاتی می‌شود. هیپوپاراتیروئیدی یا سرکوب پاراتیروئید علل بالقوه متعددی

دارد، ازجمله بیماری خودایمنی؛ فقدان بافت عملکردی پاراتیروئید به دلایل تکاملی، جراحی، یا پرتوتابی؛ مسمومیت با ویتامین D یا سایر علل هیپرکلسمی غبروابسته به PTH؛

**یافته‌های بالینی** پیامدهای بالینی هیپرفسفاتی حاد و شدید عمدتاً ناشی از تشکیل گسترده رسوبات فسفات کلسیم و در نتیجه بروز هیپوکلسمی هستند. بنابراین ممکن است تنگی، تشنج، نفروکلسینوز تسریع شده (همراه با نارسایی کلیوی، هیپرکالمی، هیپراوریسمی، و اسیدوز متابولیک)، و کلسیفیکاسیونهای ریوی یا قلبی (ازجمله بروز بلوک قلبی حاد) رخ دهند. شدت این عوارض به میزان بالارفتن سطح فسفات سرم بستگی دارد؛ در شرایطی نظیر آسیب حجیم بافت نرم یا سندرم لیز تومور ممکن است سطح فسفات تا غلظتهایی معادل  $7 \text{ mmol/L}$  ( $20 \text{ mg/dL}$ ) افزایش پیدا کند.

### درمان هیپرفسفاتی

برای تدبیر هیپرفسفاتی شدید انتخابهای درمانی محدودی وجود دارد. افزایش حجم مایعات بدن می‌تواند پاکسازی کلیوی فسفات را تقویت کند. آنتی‌اسیدهای حاوی هیدروکسید آلومینیوم یا Sevelamer ممکن است به شلاته کردن و محدود کردن جذب نمکهای فسفات موجود در روده کمک کنند. همودیالیز مؤثرترین روش درمان است و باید در ابتدای سیر هیپرفسفاتی شدید در نظر گرفته شود، مخصوصاً در صورتی که نارسایی کلیوی و هیپوکلسمی علامتدار وجود داشته باشد.

### متابولیسم منیزیم

منیزیم کاتیون اصلی دوظرفیتی داخل سلولی است. وجود غلظتهای طبیعی کلسیم و منیزیم خارج سلولی برای فعالیت عصبی عضلانی طبیعی ضروری است. منیزیم داخل سلولی یک کمپلکس بسیار مهم با ATP تشکیل می‌دهد و کوفاکتور مهمی برای تعداد زیادی از آنزیمها، ناقلها، و اسیدهای نوکلئیک لازم برای عملکرد طبیعی سلول، همانندسازی، و متابولیسم انرژی به‌شمار می‌رود. غلظت منیزیم در سرم به‌دقت در محدوده  $0.7-1.0 \text{ mmol/L}$  ( $2.7-3.0 \text{ meq/L}$ )؛  $1.7-2.4 \text{ mg/dL}$  تنظیم می‌شود، که از این مقدار ۳۰٪ به پروتئینها متصل است و ۱۵٪ دیگر نیز کمپلکس‌های سستی با فسفات و سایر آنیونها تشکیل می‌دهند. نیمی از کل ۲۵g ( $1000 \text{ mmol}$ ) منیزیم بدن در استخوان واقع شده است، که

مقاومت سلولی به PTH (هیپوپاراتیروئیدی کاذب یا هیپومنیزی)؛ اختلالات ارتشاحی نظیر بیماری ویلسون و هموکروماتوز؛ و اختلال ترشح PTH ناشی از هیپرمنیزی، هیپومنیزی شدید، یا جهش‌های فعال‌کننده در CaSR. هیپوکلسمی نیز ممکن است مستقیماً در اختلال پاکسازی فسفات نقش داشته باشد، چراکه انفوزیون کلسیم به افراد مبتلا به هیپوپاراتیروئیدی می‌تواند باعث القای هیپرفسفاتوری شود. افزایش بازجذب لوله‌ای فسفات همچنین در آکرومگالی، حین تجویز هپارین، و در کلسینوز توموری رخ می‌دهد. کلسینوز توموری به دلیل گروه نادری از اختلالات ژنتیکی ایجاد می‌شود که در آنها FGF23 به گونه‌ای پردازش می‌شود که به کاهش سطح FGF23 فعال در جریان خون منجر می‌گردد. این وضعیت می‌تواند ناشی از جهش‌هایی در توالی FGF23 یا از طریق جهش‌های غیرفعال‌کننده در ژن *GALNT3* باشد که یک گالاکتوز امینیل ترانسفراز را کدگذاری می‌کند که معمولاً یک انتهای قندی به FGF23 می‌افزاید که پرتئولیز آن را کند می‌کند. سندرم مشابهی نیز به علت مقاومت نسبت به FGF23 ناشی از جهش‌های غیرفعال‌کننده در *Klotho* (کمک - گیرنده FGF23) روی می‌دهد. این ناهنجاریها سبب افزایش سطح  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  سرم، سرکوب پاراتیروئید، افزایش جذب روده‌ای کلسیم، و هیپراوستوز کانونی همراه با نقاط استخوانی شدن نابه‌جای بزرگ و لبوله در اطراف مفاصل (مخصوصاً در شانه‌ها یا هیپ)، در کنار هیپرفسفاتی می‌شوند. در بعضی از شکلهای کلسینوز توموری سطح فسفر سرم طبیعی است.

هنگامی که مقادیر زیادی فسفات به سرعت وارد مایع خارج سلولی می‌شوند، ممکن است علی‌رغم طبیعی بودن عملکرد کلیه، هیپرفسفاتی رخ دهد. نمونه‌هایی از این حالت عبارت‌اند از: تجویز مقادیر زیاد فسفات وریدی، تجویز خوراکی یا رکتال مقادیر زیادی از مسهل‌ها یا تنقیه‌های حاوی فسفات (مخصوصاً در کودکان)، نکروز یا آسیب وسیع بافت نرم (کوفتگی، رابدومیولیز، هیپرترمی، هپاتیت برق‌آسا، شیمی درمانی سیتوتوکسیک)، کم‌خونی همولیتیک شدید، یا جابه‌جایی بین سلولی فسفات ناشی از اسیدوز شدید متابولیک یا تنفسی.

رخ دهد. یک اختلال ژنتیکی نادر که سبب سوءجذب انتخابی منیزیم در روده می شود توصیف شده است (هیپومنیزمی اولیه شیرخواران). یکی دیگر از این اختلالات ارثی نادر (هیپومنیزمی همراه با هیپوکسمی ثانویه) به دلیل جهش های ژن کدکننده TRPM6 رخ می دهد؛ TRPM6، پروتئینی است که همراه با TRPM7، کانالی را تشکیل می دهد که برای انتقال منیزیم در روده و لوله های دیستال کلیه اهمیت دارد. حالت های سوءجذب که اغلب با کمبود ویتامین D همراه اند می توانند (علی رغم اثرات جبرانی هیپرپاراتیروئیدی ثانویه و اثرات هیپوکسمی و هیپومنیزمی در تقویت بازجذب منیزیم در cTAL) جذب منیزیم را شدیداً محدود کنند و سبب بروز هیپومنیزمی شوند. اسهال یا مایع درناژ جراحی ممکن است حاوی  $\leq 5 \text{ mmol/L}$  منیزیم باشد. مهارکننده های پمپ پروتونی (امپرازول و داروهای دیگر) ممکن است با مکانیسم ناشناخته ای که دفع کلیوی منیزیم در آن دخیل نیست، باعث هیپومنیزمی شوند. چند سندرم ژنتیکی دفع کننده منیزیم توصیف شده اند، نظیر جهش های غیرفعال کننده ژنهای کدکننده ناقل همزمان NaCl در لوله پیچیده دیستال (سندرم جیتلمن<sup>۱</sup>)، پروتئینهای لازم برای انتقال Na-K-2Cl در cTAL (سندرم بارتتر<sup>۲</sup>)، کلا دین<sup>۳</sup> ۱۶ یا کلا دین<sup>۴</sup> ۱۹ (هیپومنیزمی همراه با هیپرکلسمی اوری کلیوی اتوزوم مغلوب)، زیرواحد گامای ATPase<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-Na<sup>+</sup> در لوله پیچیده دیستال (هیپومنیزمی همراه با هیپوکسمی اوری اتوزوم غالب کلیوی)، کانال های پتاسمی در لوله پیچیده دیستال (Kv1.1, Kir4.1) و یک ژن DNA میتوکندریایی که یک tRNA را کد گذاری می کند. جهش های فعال کننده CaSR می توانند موجب هیپومنیزمی و همچنین هیپوکسمی شوند. افزایش حجم مایع خارج سلولی، هیپرکسمی، و افت شدید فسفات ممکن است بازجذب منیزیم را مختل کنند، همچنان که شکل های مختلفی از آسیب های کلیوی نیز می توانند چنین اثری داشته باشند، از جمله آسیب های ناشی از داروهای نظیر سیس پلاتین، سیکلوسپورین، آمینوگلیکوزیدها، و پتامیدین، همچنین آنتی بادی مهاری ضد گیرنده هورمون رشد ابیدرمی (EGF) یا ستوکسیماب (cetuximab) فعالیت EGF برای

فقط نیمی از آن به صورت غیرمحلول در فاز معدنی قرار دارد. تقریباً همه منیزیم خارج اسکلتی در داخل سلولها وجود دارد و غلظت کلی منیزیم در داخل سلولها ۵mM است؛ ۹۵٪ از این مقدار به پروتئینها و سایر ماکرومولکولها متصل است. از آنجا که فقط ۱٪ از منیزیم بدن در مایع خارج سلولی قرار دارد، اندازه گیری سطح منیزیم سرم ممکن است بازتاب دقیقی از میزان کل ذخایر منیزیم بدن نباشد.

محتوای منیزیم رژیم غذایی در حالت طبیعی از ۶ تا ۱۵mmol در روز (۳۶-۱۴۰mg/d) متغیر است. که ۳۰ تا ۴۰٪ این مقدار جذب می شود و این جذب عمدتاً در ژژونوم و ایلئوم صورت می گیرد. کارایی جذب منیزیم در روده به وسیله  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  تحریک می شود و درحین محرومیت از منیزیم ممکن است به ۷۰٪ برسد. دفع ادراری منیزیم در حالت طبیعی با مقدار خالص جذب روده ای آن منطبق است و تقریباً معادل ۴mmol در روز (۱۰۰mg/d) است. تنظیم غلظت منیزیم سرم عمدتاً از طریق کنترل بازجذب کلیوی منیزیم صورت می گیرد. فقط ۲۰٪ از منیزیم پالایش شده در لوله پروگزیمال بازجذب می شود، درحالی که ۶۰٪ آن در cTAL و ۵ تا ۱۰٪ دیگر نیز در DCT بازجذب می شود. بازجذب منیزیم در cTAL از یک مسیر جنب سلولی انجام می شود که نیازمند یک پتانسیل مثبت در مجرا است که به وسیله بازجذب NaCl به وجود می آید، و همچنین به یک پروتئین پیوندگاه بین سلولی محکم احتیاج دارد که توسط اعضای خانواده ژنی Claudin کد می شود. بازجذب منیزیم در cTAL به وسیله PTH افزایش پیدا می کند و هیپرکسمی یا هیپرمنیزمی آن را مهار می کنند، و هر دوی این حالات سبب فعال شدن CaSR در این قسمت از نفرون می شوند.

### هیپومنیزمی

**علل** هیپومنیزمی معمولاً نشانه کاهش قابل ملاحظه ذخایر منیزیم بدن است (۰/۵-۱mmol/kg). عواملی که ممکن است باعث هیپومنیزمی شوند عبارت اند از: سوءجذب روده ای؛ استفراغ مقاوم به درمان، اسهال، یا درناژ روده ای؛ نقص بازجذب منیزیم در لوله های کلیه؛ یا جابجایی سریع منیزیم از مایع خارج سلولی به داخل سلولها. استخوان، یا فضاهای سوم (جدول ۴-۴۲۳). کمبود منیزیم در رژیم غذایی غیرمحمول است و فقط ممکن است در زمینه الکلیسم



I. اختلال جذب روده‌ای	A. هیپومینزیمی با هیپوکلسمی ثانویه (جهش‌های TRPM6)	۶- آمینوگلیکوزیدها، آموتر بسین B
B. سندرمهای سوءجذب	C. کمبود ویتامین D	۷- ستوکسیماب
D. مهارکننده‌های بمپ پروتونی	۱. افزایش دفع روده‌ای	D. سایر موارد
II. افزایش دفع روده‌ای	A. اسهال / استفراغ مقاوم	۱- افزایش حجم مایع خارج سلولی
B. فیستولها، درناز روده	III. اختلال بازجذب لوله‌ای کلیوی	۲- هیپرالдостرونیسم
A. سندرمهای ژنتیکی دفع‌کننده منیزیم	۱. سندرم جیتلن	۳. SIADH
۲. سندرم بارتر	۳. جهش‌های 19 یا 16 Claudin	۴. دیابت شیرین
۴. جهش‌های کانال پتاسیم (Kv1.1, Kir4.1)	۵. جهش‌های زیرواحد $\gamma$ از $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ (FXFD2)	۵. هیپرکلسمی
B. بیماری اکتسابی کلیه	۱. بیماری لوله‌ای بینابینی	۶. افت فسفات
۲. پس از انسداد، ATN (فاز دیورتیک)	۳. پیوند کلیه	۷. اسیدوز متابولیک
C. داروها و سموم	۱- اتانول	۸. هیپرتیروئیدی
۲- دیورتیکها (فوس هنله، تیازید، اسموتیک)	۳- سیس پلاتین	IV. جابجایی سریع از مایع خارج سلولی
۴- پنتامیدین، فوسکارنت	۵- سیکلوسپورین	A. توزیع مجدد داخل سلولی

هیپومینزیمی ناشی از جابجایی سریع منیزیم از مایع خارج سلولی به بخش داخل سلولی ممکن است در حین بهبود کتواسیدوز دیابتی، گرسنگی طولانی، یا اسیدوز تنفسی رخ دهد. جابجایی‌های با سرعت کمتر ممکن است در ضمن تشکیل سریع استخوان متعاقب پاراتیروئیدکتومی، درمان کمبود ویتامین D، و یا در متاستازهای اوستئوبلاستی مشاهده شوند. مقادیر زیادی از منیزیم ممکن است در پانکراتیت حاد، سوختگی‌های وسیع، تعریق مقاوم و شدید، و در طی حاملگی و شیردهی ازدست بروند.

تولید طبیعی TRPM6 . در قسمت رأسی لوله پیچیده دور، ضروری است (جدول ۴-۴۲۳). بالا رفتن غلظت اتانول خون مستقیماً بازجذب لوله‌ای منیزیم را مختل می‌کند، و گلیکوزوری پایدار همراه با دیورز اسمزی سبب دفع منیزیم می‌شود و احتمالاً در شیوع بالای هیپومینزیمی در افراد دیابتی که بیماری آنها خوب کنترل نشده است نقش دارد. اسیدوز متابولیک باعث تشدید افت منیزیم می‌شود و ذخایر داخل سلولی منیزیم را نیز از بین می‌برد.

عضلانی  $MgSO_4$  توصیه نمی‌شود، چون این تزریقات دردناک هستند و منیزیم نسبتاً اندکی فراهم می‌کنند ( $2\text{ mL}$  سولفات منیزیم  $50\%$  فقط  $4\text{ mmol}$  منیزیم تأمین می‌کند).  $MgSO_4$  را می‌توان به صورت داخل وریدی به جای  $MgCl_2$  تجویز کرد، هرچند که آنیونهای سولفات ممکن است در سرم و ادرار به کلسیم متصل شوند و هیپوکسمی را وخیم‌تر کنند. منیزیم سرم را باید در طول درمان به فواصل ۱۲ تا ۲۴ ساعت کنترل کرد، و ممکن است ادامه این کنترل تا چند روز بعد لازم باشد که دلیل آن اختلال حفظ کلیوی منیزیم (فقط  $50\%$  تا  $70\%$  از مقدار روزانه منیزیم وریدی حفظ می‌شود) و تأخیر جایگزینی کمبودهای داخل سلولی است، کمبودهایی که ممکن است به  $1-1.5\text{ mmol/kg}$  تا  $2-3\text{ meq/kg}$  بالغ شوند.

در نظر گرفتن نیاز به تأمین کلسیم، پتاسیم، و فسفات در بیماران مبتلا به هیپومنیزمی مهم است. کمبود ویتامین D اکثراً همزمان وجود دارد و باید با تجویز خوراکی یا تزریقی ویتامین D یا  $25(OH)D$  درمان گردد [ولی نباید  $1,25(OH)_2D$  تجویز کرد چون ممکن است بازجذب منیزیم را در لوله‌های کلیوی مختل کند که احتمالاً از طریق سرکوب PTH است]. در هیپومنیزمی شدید همراه با هیپوکسمی و هیپوفسفاتی، تجویز منیزیم وریدی به تنهایی می‌تواند هیپوفسفاتی را تشدید کند و سبب بروز علائم عصبی عضلانی یا رابدومیولیز ناشی از تحریک سریع ترشح PTH گردد. با تجویز همزمان کلسیم و منیزیم می‌توان از بروز این حالت جلوگیری کرد.

### هیپومنیزمی

**علل** هیپومنیزمی در غیاب نارسایی کلیوی به ندرت دیده می‌شود، چون کلیه‌های طبیعی می‌توانند مقادیر زیادی ( $250\text{ mmol/d}$ ) از منیزیم را دفع کنند. هیپومنیزمی خفیف ناشی از بازجذب مغرط در  $cTAL$  در جهش‌های گیرنده حسگر کلسیم در هیپرکسمی هیپوکسمی اوریک خانوادگی رخ می‌دهد و در بعضی از مبتلایان به نارسایی فوق کلیوی، هیپوتیروئیدی، یا هیپوترمی نیز توصیف شده است. تماس با مقادیر زیاد منیزیم برون‌زاد که معمولاً از راه دستگاه گوارش ایجاد می‌شود می‌تواند بر ظرفیت دفع کلیوی غلبه کرده و

### یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی

هیپومنیزمی می‌تواند تغییرات فراگیری در عملکرد عصبی عضلانی ایجاد کند، نظیر تتانی، لرزش بدن، تشنج، ضعف عضلانی، آتاکسی، نیستگموس، سرگیجه، آپاتی، افسردگی، تحریک‌پذیری، دلیریوم، و سایکوز. معمولاً وقتی غلظت منیزیم سرم  $< 0.5\text{ mmol/L}$  ( $< 1\text{ meq/L}$ ؛  $1.2\text{ mg/dL}$ ) باشد بیمار بدون علامت است، هرچند که نمی‌توان شدت علائم را با سطح منیزیم سرم ارتباط داد. آریتمی‌های قلبی ممکن است ایجاد شوند، نظیر تاکی‌کاردی سینوسی، سایر تاکی‌کاردی‌های فوق‌بطنی، و آریتمی‌های بطنی. ناهنجاریهای الکتروکاردیوگرافی می‌تواند شامل طولانی‌شدن فاصله PR یا QT، صاف شدن یا معکوس شدن موج T، و راست شدن ST باشد. ممکن است حساسیت به مسمومیت با دیژیتال تشدید پیدا کند.

سایر ناهنجاریهای الکترولیتی که اغلب همراه با هیپومنیزمی دیده می‌شوند، نظیر هیپوکسمی (با هیپوکسمی اوری) و هیپوکالمی، ممکن است تا زمانی که منیزیم تجویز نشود به سادگی قابل برطرف شدن نباشند. هیپوکسمی ممکن است نتیجه کمبود همزمان ویتامین D باشد، هرچند که هیپومنیزمی می‌تواند موجب اختلال سنتز  $1,25(OH)_2D$ ، مقاومت سلولی به PTH، و در سطوح بسیار پایین منیزیم سرم [ $< 0.4\text{ mmol/L}$  ( $< 1\text{ meq/L}$ )؛  $> 0.8\text{ mg/dL}$ ]، باعث نقص در ترشح PTH شود؛ این ناهنجاریها با درمان قابل برگشت هستند.

### هیپومنیزمی

### درمان

هیپومنیزمی خفیف و بدون علامت را می‌توان با تجویز خوراکی نمکهای منیزیم [ $Mg(OH)_2$ ،  $MgO$ ،  $MgCl_2$ ] در مجموع  $20$  تا  $30\text{ mmol}$  در روز ( $40-60\text{ meq/d}$ ) درمان کرد. تجویز مقادیر بیشتر می‌تواند اسهال ایجاد کند. هیپومنیزمی شدیدتر را باید به صورت تزریقی و ترجیحاً با  $MgCl_2$  وریدی درمان کرد که می‌توان آن را به صورت بی‌خطر با انفوزیون مداوم روزانه  $50\text{ mmol}$  ( $100\text{ mEq Mg}^{2+}/\text{d}$ ) در صورتی که عملکرد کلیه طبیعی باشد تجویز نمود. اگر GFR کاهش یافته باشد باید سرعت انفوزیون را  $50$  تا  $75\%$  پایین آورد. تجویز

طولانی شدن فواصل PR، QRS، و QT، بلوک قلبی؛ و در سطوح سرمی منیزیم نزدیک به  $1.0 \text{ mmol/L}$ ، آسیستول. هیپرمنیزمی از طریق تأثیر بر  $\text{CaSR}$  سبب هیپوکالسمی و هیپرکلسمی اوری ناشی از سرکوب پاراتیروئید و اختلال بازجذب کلسیم در cTAL می‌شود.

### درمان هیپرمنیزیمی

درمان موفق هیپرمنیزمی عموماً شامل شناسایی و از بین بردن منبع منیزیم و اتخاذ تدابیری به منظور افزایش پاک‌سازی منیزیم از مایع خارج سلولی است. به کاربردن تنقیه‌ها یا مسهل‌های فاقد منیزیم می‌تواند به پاک کردن دستگاه گوارش از منیزیم خورده شده کمک کند. در صورت نیاز باید مقادیر زیادی مایعات وریدی تجویز کرد. همدیالیز مؤثر است و ممکن است برای مبتلایان به نارسای قابل ملاحظه کلیوی لازم باشد. تجویز کلسیم وریدی به مقدار  $200-100 \text{ mg}$  طی ۱ تا ۲ ساعت، در بهبود موقت علائم و نشانه‌های هیپرمنیزمی مؤثر گزارش شده است.

## ویتامین D

### سنتر و متابولیسم

۱، ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ] مهم‌ترین هورمون استروئیدی است که در تنظیم هومئوستاز یونهای معدنی نقش دارد. ویتامین D و متابولیت‌های آن به جای آنکه ویتامین باشند درواقع هورمون و پیش‌سازهای هورمونی هستند، چون در شرایط زیستی مناسب می‌توانند درون بدن ساخته شوند (شکل ۴-۴۲۳). اگر پرتوهای فرابنفش به پوست بتابند، یک شکست فتوشیمیایی رخ می‌دهد و سبب تشکیل ویتامین D از ۷-دهیدروکلسترول می‌شود. ضدآفتاب‌هایی که ضریب محافظت در برابر آفتاب بالایی دارند و همچنین ملانین، به شکل مؤثری از نفوذ پرتو فرابنفش به پوست جلوگیری می‌کنند و لذا تولید جلدی ویتامین D را کاهش می‌دهند. افزایش مصرف ضدآفتابها در آمریکای شمالی و غرب اروپا و کاهش میزان تماس مردم با نور آفتاب طی چند دهه گذشته، اتکای به منابع غذایی

### جدول ۵-۴۲۳ علل هیپرمنیزمی

- I. مصرف بیش از حد منیزیم
  - A. مسهل‌ها، شستشوی سیستم مجاری ادرار
  - B. تجویز تزریقی منیزیم
- II. جابجایی سریع منیزیم از بافتهای نرم
  - A. تروما، شوک، سپسیس
  - B. ایست قلبی
  - C. سوختگی
- III. اختلال دفع منیزیم
  - A. نارسای کلیوی
  - B. هیپرکلسمی هیپوکالسمی اوربیک خانوادگی
- IV. سایر اختلالات
  - A. نارسای فوق کلیوی
  - B. هیپوتیروئیدی
  - C. هیپوترمی

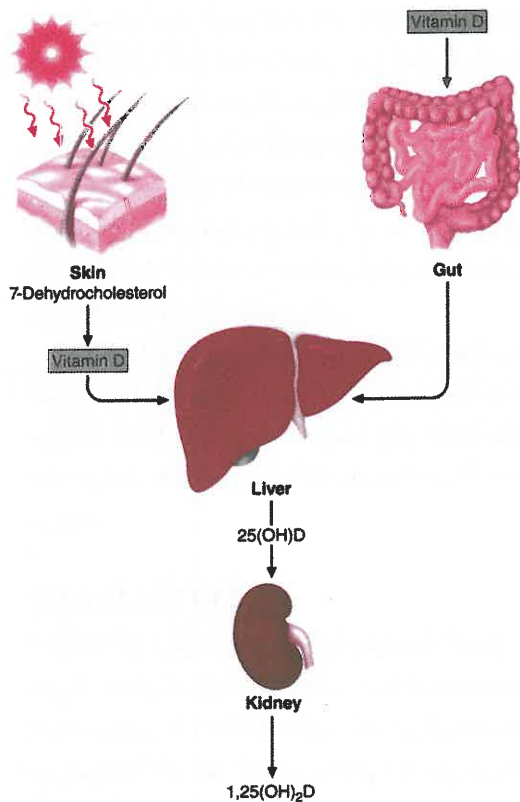
هیپرمنیزمی کشنده‌ای را سبب شود (جدول ۵-۴۲۳). مثال بارز این حالت عبارت‌است از احتباس طولانی‌مدت مسهل‌های حاوی منیزیم (حتی به مقدار طبیعی) در بیماران مبتلا به ایلئوس، انسداد، یا سوراخ‌شدگی روده. در بیمارانی که دچار تروما، شوک، سپسیس، ایست قلبی، یا سوختگی‌های شدید شده‌اند، نکروز یا آسیب وسیع بافت نرم می‌تواند مقادیر زیادی از منیزیم را به مایع خارج سلولی رها کند.

### یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی

بالینی هیپرمنیزمی شامل اتساع عروق و انسداد عصبی عضلانی هستند که اگر غلظت منیزیم سرم به بیش از  $4 \text{ mmol/L}$  ( $4 \text{ meq/L}$ ) یا  $4.8 \text{ mmol/L}$  ( $4.8 \text{ meq/L}$ ) برسد ممکن است ظاهر شوند. افت فشارخون، که به داروهای منقبض‌کننده عروق یا افزایش حجم مایعات مقاومت نشان می‌دهد، ممکن است نخستین نشانه باشد. تهوع، لتارژی، و ضعف ممکن است پیشرفت کرده و به نارسای تنفسی، فلج، و کما، همراه با کاهش رفلکس‌های تاندونی در سطوح سرمی منیزیم  $4 \text{ mmol/L}$  تبدیل شوند. سایر یافته‌های ممکن عبارت‌اند از: کاهش تحرک دستگاه گوارش یا ایلئوس؛ برافروختگی صورت؛ اتساع مردمک؛ برادی‌کاردی متناقض؛

روده جذب شده باشد و یا در پوست ساخته شده باشد، به پروتئین متصل شونده به ویتامین D وصل می شود؛ این پروتئین یک آلفاگلوبولین است که در کبد سنتز می شود. ویتامین D سپس در کبد به وسیله آنزیمهای شبه سیتوکروم P450 که در میتوکندریها و میکروزومها قرار دارند، ۲۵ هیدروکسیله می شود. فعالیت این هیدروکسیلاز با دقت زیادی تنظیم نمی شود و متابولیت حاصل از آن یعنی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D  $[25(OH)D]$  شکل اصلی ذخیره ای و در گردش ویتامین D است. تقریباً ۸۸٪ از  $25(OH)D$  به صورت متصل به پروتئین متصل شونده به ویتامین D، ۰.۳٪ آن به صورت آزاد، و مابقی به صورت متصل به آلبومین در گردش خون یافت می شود. نیمه عمر  $25(OH)D$  تقریباً ۲ تا ۳ هفته است، با این حال وقتی سطح پروتئین متصل شونده به ویتامین D کاهش پیدا می کند چنانکه در افزایش دفع ادراری این پروتئین در سندرم نفروتیک مشاهده می شود نیمه عمر مذکور به نحو چشمگیری کوتاه می شود.

دومین مرحله هیدروکسیلاسیون لازم برای تشکیل هورمون بالغ در کلیه رخ می دهد (شکل ۵-۴۲۳). آنزیم ۲۵ هیدروکسی ویتامین D -  $\alpha 1$  - هیدروکسیلاز یک اکسیداز چندکاره شبیه به سیتوکروم P450 است که با دقت زیادی تنظیم می شود و در سلولهای لوله پیچیده پروگزیمال تولید می شود. PTH و هیپوفسفاتی، الفاککنده های اصلی این آنزیم میکروزومی هستند، در حالی که کلسیم، FGF23 و محصول عمل آنزیم، یعنی  $1,25(OH)_2D$ ، آن را سرکوب می نمایند. آنزیم ۲۵ هیدروکسی ویتامین D -  $\alpha 1$  - هیدروکسیلاز در کراتینوسیت های اپی درم نیز وجود دارد، ولی تصور نمی شود که  $1,25(OH)_2D$  تولید شده به وسیله کراتینوسیتها سهمی در سطح در گردش این هورمون داشته باشد.  $\alpha 1$  - هیدروکسیلاز علاوه بر این که در لایه تروفوبلاستی جفت وجود دارد، بوسیله ماکروفاژهای موجود در گرانولوما و لنفوما نیز تولید می شود. در حالت های پاتولوژیک که ذکر شد، فعالیت این آنزیم به وسیله اینترفرون گاما و TNF $\alpha$  القا می شود ولی به وسیله کلسیم یا  $1,25(OH)_2D$  تنظیم نمی شود؛ بنابراین به دلیل افزایش سطح  $1,25(OH)_2D$  ممکن است هیپرکلسمی رخ دهد. درمان هیپرکلسمی همراه با سارکوئیدوز به وسیله گلوکوکورتیکوئیدها، کتوکونازول، یا کلروکین، تولید



**شکل ۴-۴۲۳** سنتز و فعال سازی ویتامین D. ویتامین D در پوست در پاسخ به پرتوهای فرابنفش ساخته می شود و از رژیم غذایی نیز جذب می گردد. سپس به کبد منتقل می گردد و در آنجا ۲۵-هیدروکسیله می شود. این متابولیت شکل اصلی ویتامین D در گردش خون است. مرحله نهایی در فعال سازی این هورمون،  $\alpha 1$  - هیدروکسیلاسیون است که در کلیه رخ می دهد.

ویتامین D را افزایش داده است. در ایالات متحده و کانادا، این منابع عمدتاً شامل غلات و محصولات لبنی غنی شده و همچنین روغن ماهی و زرده تخم مرغ هستند. ویتامین D موجود در منابع گیاهی به شکل ویتامین D<sub>2</sub> است، در حالی که در منابع حیوانی به شکل ویتامین D<sub>3</sub> وجود دارد. این دو شکل، فعالیت زیستی معادلی دارند و در بدن انسان به وسیله ویتامین D هیدروکسیلازها به میزان مساوی و به خوبی فعال می شوند. ویتامین D هنگام ورود به گردش خون، خواه در



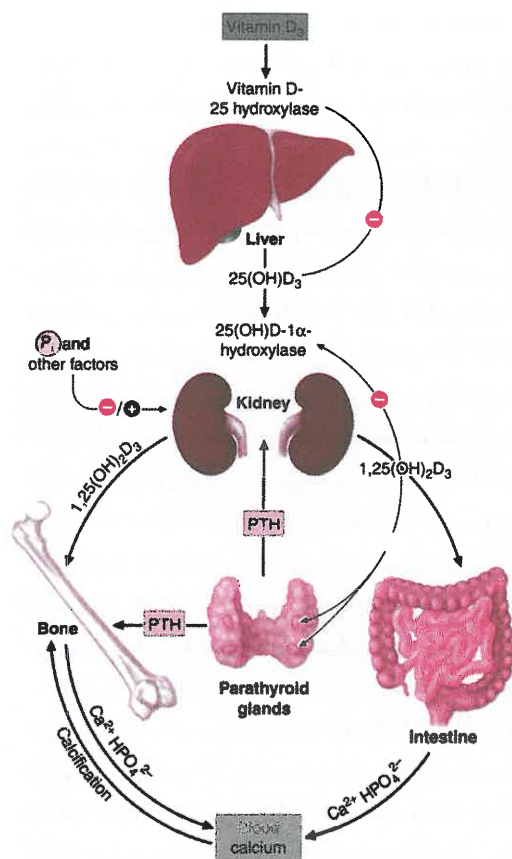
هیدروکسیلاز است، آنزیمی که در اکثر بافتها ساخته می‌شود. لذا  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  القاکننده اصلی این آنزیم است و لذا غیرفعال شدن خود را تحریک می‌کند و از این طریق اثرات زیستی آن محدود می‌شود. جهش در ژنی که این آنزیم را کدگذاری می‌کند (CYP24A1) می‌تواند منجر به هیپرکلسمی نوزادی شود و در کسانی که با شدت کمتری تحت تاثیر قرار گرفته‌اند، به هیپرکلسمی اوری نفروکلسمینوز و سنگ کلیه در درازمدت، ختم می‌شود.

متابولیت‌های قطبی  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  به‌داخل صفا ترشح می‌شوند و از طریق گردش روده‌ای کبدی مجدداً جذب می‌گردند. اختلال این گردش، که در بیماری‌های ایلئوم انتهایی دیده می‌شود، به تسریع دفع متابولیت‌های ویتامین D منجر می‌گردد.

### اثرات $1,25(\text{OH})_2\text{D}$

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$  اثرات زیستی خود را به‌واسطه اتصال به یکی از اعضای ابرخانواده گیرنده‌های هسته‌ای موسوم به گیرنده ویتامین D (VDR) اعمال می‌کند. این گیرنده متعلق به زیرخانواده‌ای است که گیرنده‌های هورمون تیروئید، گیرنده‌های رتینوئید، و گیرنده‌های فعال شده به‌وسيله تکثیرکننده پراکسی‌زومی را دربر می‌گیرد. با این حال برخلاف سایر اعضای این زیرخانواده، فقط یک ایزوفرم از VDR یافت شده است. VDR به‌همراه گیرنده رتینوئید X به‌صورت یک هترودایمر به توالی‌های هدف DNA متصل می‌شود، و مجموعه‌ای از کمک‌فعالگرها را به خدمت می‌گیرد که کروماتین را تعدیل می‌کنند و VDR را به دستگاه پایه نسخه‌برداری نزدیک می‌نمایند، و سبب القای بیان ژن هدف می‌شوند. مکانیسم سرکوب نسخه‌برداری توسط VDR در ژنهای هدف مختلف یکسان نیست، ولی معلوم شده است که در عمل فاکتورهای فعال‌کننده نسخه‌برداری اختلال ایجاد می‌کند و یا پروتئینهای جدیدی را به کمپلکس VDR فرا می‌خواند که موجب سرکوب نسخه‌برداری می‌شوند.

تمایل VDR برای اتصال به  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  تقریباً سه‌برابر بیشتر از تمایل آن برای اتصال به سایر متابولیت‌های ویتامین D است. تحت شرایط فیزیولوژیک طبیعی، این متابولیت‌های دیگر سبب تحریک اثرات وابسته به گیرنده نمی‌شوند. با این وجود، در شرایط مسمومیت با ویتامین D،



**شکل ۵-۲۲۳** معرفی نمادین قوس کنترل هورمونی برای متابولیسم و عملکرد ویتامین D. کاهش سطح کلسمیم سرم تقریباً به زیر  $2,7 \text{ mmol/L}$  ( $8,7 \text{ mg/dL}$ ) موجب افزایش متناسب ترشح هورمون پاراتیروئید (PTH) شده، کلسمیم مازاد را از استخوان خارج می‌نماید. PTH سنتز  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  در کلیه را تحریک می‌کند که در ادامه موجب تحریک حرکت کلسمیم از استخوان و روده شده، به‌صورت پس‌خوراند منفی، سنتز PTH را تنظیم می‌نماید.

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$  را کاهش می‌دهد و کلسمیم سرم را به نحو مؤثری پایین می‌آورد. در مقابل، تأثیر کلروکین در کاهش سطح سرمی افزایش یافته  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  در بیماران مبتلا به لنفوم، اثبات نشده است.

مسیر اصلی غیرفعال کردن متابولیت‌های ویتامین D یک مرحله هیدروکسیلاسیون اضافی به‌وسيله ویتامین D ۲۴ -

سرکوب می‌نماید. این اثرات  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  بر غده پاراتیروئید، بخش مهمی از منطق درمانهای کنونی برای جلوگیری و درمان هیپرپاراتیروئیدی همراه با نارسایی کلیوی را تشکیل می‌دهند.

گیرنده VDR همچنین در بافتها و اندامهایی بیان می‌شود که نقشی در هومئوستاز یونهای معدنی ندارند. نکته جالب توجه در این رابطه آن است که  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  یک اثر ضد تزایدی بر چند نوع سلول اعمال می‌کند، از جمله کراتینوسیتها، سلولهای سرطان پستان، و سلولهای سرطان پروستات.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  و VDR، اثرات بسیار جالب توجهی بر کراتینوسیتها دارند. آلوپسی در انسانها و موشهای دارای شکلهای جهش یافته VDR مشاهده شده است، ولی آلوپسی از تظاهرات کمبود ویتامین D نیست؛ بنابراین، اثرات VDR بر فولیکول مو، مستقل از لیگاند هستند.

### کمبود ویتامین D

نگرانی فرایندهای که درباره ارتباط میان مواجهه با نور آفتاب و ایجاد سرطان پوست ایجاد شده است منجر به افزایش اتکا به منابع تغذیه‌ای ویتامین D گردیده است. با این‌که شیوع کمبود ویتامین D متغیر است، ولی سومین مطالعه ملی پایش سلامتی و تغذیه (NHANES III) نشان داد که کمبود ویتامین D در سراسر ایالات متحده شایع است. سندرم بالینی کمبود ویتامین D می‌تواند در نتیجه نقص تولید ویتامین D در پوست، کمبود دریافت از رژیم غذایی، تسریع دفع ویتامین D، اختلال فعال سازی ویتامین D، یا مقاومت به اثرات زیستی  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  رخ دهد (جدول ۶-۴۲۳). سالمندان و افراد مقیم آسایشگاهها مخصوصاً در معرض خطر کمبود ویتامین D قرار دارند، چون هم کارایی سنتز ویتامین D در پوست و هم میزان جذب ویتامین D از روده با افزایش سن کمتر می‌شود. به نحو مشابه سوءجذب روده‌ای چربیهای غذا و سندرم روده کوتاه (از جمله شرایط ناشی از جراحی بای پس روده) نیز می‌تواند به کمبود ویتامین D منجر شود. این حالت در بیماری ایلئوم انتهایی شدت بیشتری پیدا می‌کند، چون در این بیماری گردش روده‌ای کبدي متابولیت‌های ویتامین D مختل می‌شود. علاوه بر بیماریهای

افزایش شدید سطح  $25(\text{OH})\text{D}$  ممکن است از طریق تعامل مستقیم آن با VDR موجب هیپرکلسمی شده و در نتیجه جدا کردن  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  از پروتئین سرمی متصل‌شونده به ویتامین D، سبب افزایش زیست‌دستیابی (bioavailability) هورمون فعال شده گردد.

گیرنده VDR در انواع بسیاری از سلولها و بافتها تولید می‌شود. اثرات مولکولی  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  بیش از همه در بافتهایی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند که در تنظیم هومئوستاز یونهای معدنی دخالت دارند. این هورمون یکی از القاکننده‌های اصلی کالبدین 9K (Calbindin 9K) است، یک پروتئین متصل‌شونده به کلسیم که در روده تولید می‌شود، و تصور می‌شود که نقش مهمی در انتقال فعال کلسیم از خلال انتروسیتها داشته باشد. دو ناقل اصلی کلسیم که در اپی‌تلیوم روده تولید می‌شوند، یعنی TRPV5 و TRPV6 (وانیلوئید پتانسیل گیرنده موقت<sup>۱</sup>)، نیز به ویتامین D پاسخ می‌دهند.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  از طریق القای بیان این ناقلها و سایر ژنها در روده‌باریک، کارایی جذب کلسیم از روده را افزایش می‌دهد، و معلوم شده است که اثرات مهم دیگری نیز بر اسکلت دارد. VDR در اوستئوبلاستها تولید می‌شود و بیان چند ژن را در این سلولها تنظیم می‌کند. ژنهای هدف عبارت‌اند از: پروتئین‌های ماتریکس استخوان، اوستئوکلسین و اوستئوپونتن، که  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  بیان آنها را افزایش می‌دهد، و همچنین کلاژن نوع I که  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  نسخه‌برداری از آن را سرکوب می‌کند.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  و همچنین PTH بیان لیگاند RANK را القا می‌کنند، که با اتصال به RANK در پیش‌سازهای اوستئوکلاست و اوستئوکلاستهای بالغ، تمایز اوستئوکلاست را تحریک می‌کند و فعالیت اوستئوکلاست را افزایش می‌دهد.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  از طریق این مکانیسم سبب القای جذب استخوان می‌شود. با این حال، تظاهرات اسکلتی مرتبط با انهدام ژن VDR در موشها (راشی‌تیس، اوستئومالاسی)، با افزایش دریافت کلسیم و فسفر، تا حد زیادی اصلاح می‌شوند، و این موضوع، اهمیت تأثیر ویتامین D در روده را نشان می‌دهد.

VDR در غده پاراتیروئید تولید می‌شود، و معلوم شده است که  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  اثرات ضد تزایدی بر سلولهای پاراتیروئید اعمال می‌کند و نسخه‌برداری از ژن PTH را

اساس اختلال ژنتیکی «راشی تیسیم کمبود کاذب ویتامین D» را تشکیل می‌دهند. این اختلال اتوزوم مغلوب به صورت سندرم کمبود ویتامین D در سال اول زندگی ظاهر می‌کند. کودکان مبتلا دچار عقب‌ماندگی رشد، راشی‌تیسیم، و تشنج‌های هیپوکسمیک می‌شوند. سطح سرمی  $25(\text{OH})_2\text{D}$  پایین است، هرچند که سطح  $25(\text{OH})\text{D}$  طبیعی و سطح PTH افزایش‌یافته است. درمان با متابولیت‌های ویتامین D که به  $\alpha 1$  - هیدروکسیلاسیون نیاز نداشته باشند این اختلال را برطرف می‌کند و باید در تمام طول عمر ادامه پیدا کند. یک اختلال اتوزوم مغلوب دیگر، به نام راشی‌تیسیم ارثی مقاوم به ویتامین D، به دلیل جهش‌های VDR رخ می‌دهد و چالش درمانی دشوارتری را سبب می‌شود. کودکان مبتلا به شکل مشابهی در سال اول زندگی ظاهر می‌کنند، ولی این اختلال غالباً با آل‌وپسی همراه است که از نقش عملکردی VDR در بازسازی موها پس از تولد حکایت می‌کند. سطح سرمی  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  در این افراد به دو دلیل افزایش چشمگیری پیدا می‌کند، یکی افزایش تولید ناشی از تحریک فعالیت  $\alpha 1$  - هیدروکسیلاز که پیامد هیپرپاراتیروئیدی ثانویه است، و دلیل دیگر، اختلال در غیرفعال‌سازی است، چون القای  $\alpha 1$  - هیدروکسیلاز به وسیله  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  مستلزم سالم‌بودن VDR است. از آنجاکه جهش در گیرنده سبب مقاومت به هورمون می‌شود، انفوزیون روزانه کلسیم و فسفر ممکن است برای غلبه بر نقص جذب روده‌ای یون‌های معدنی لازم باشد.

تظاهرات بالینی کمبود ویتامین D، صرف نظر از علت آنها، تا حدود زیادی پیامد اختلال جذب روده‌ای کلسیم هستند. کمبود خفیف تا متوسط ویتامین D بدون علامت است، در حالی که کمبود طولانی‌مدت ویتامین D سبب بروز هیپوکسمی همراه با هیپرپاراتیروئیدی ثانویه، اختلال معدنی‌شدن اسکلت (اوستئوپنی در تصاویر رادیوگرافی و یا کاهش تراکم مواد معدنی استخوان)، و میوپاتی پروگزیمال می‌شود. کمبود ویتامین D همچنین با افزایش میزان مرگ و میر کلی (از جمله مرگ به علت مسایل قلبی - عروقی) همراه بوده است. در صورتی که بیماری همزمان دیگری وجود نداشته باشد، هیپوکسمی همراه با کمبود طولانی‌مدت

## جدول ۶-۴۲۳ علل اختلال عمل ویتامین D

کمبود ویتامین D

اختلال تولید بوستی

نبود در رژیم غذایی

سوء جذب

تسریع دفع ویتامین D

افزایش متابولیسم (باربیتوراتها، فنی‌توئین، ریفامپین)

اختلال گردش روده‌ای کبدی

سندرم نفروتیک

اختلال  $25$  هیدروکسیلاسیون

بیماری کبدی، ایزونیاژید

اختلال  $\alpha 1$  - هیدروکسیلاسیون

هیپوبارانیروئیدی

نارسایی کلیوی

کنوکونازول

جهش در  $\alpha 1$  - هیدروکسیلاز

اوستئومالاسی اونکوزنیک

راشی تیسیم هیپوفسفاتمیک وابسته به X

مقاومت اندام هدف

جهش در گیرنده ویتامین D

فنی‌توئین

روده‌ای، تسریع غیرفعال‌سازی متابولیت‌های ویتامین D را می‌توان ضمن مصرف داروهایی نظیر باربیتوراتها، فنی‌توئین، و ریفامپین مشاهده کرد که سبب القای اکسیدازهای چندکاره سیتوکروم P450 کبدی می‌شوند. اختلال  $25$  هیدروکسیلاسیون که در بیماری کبدی شدید یا ضمن مصرف ایزونیاژید رخ می‌دهد، یکی از علل ناشایع کمبود ویتامین D محسوب می‌گردد. نوعی جهش در ژن کدکننده آنزیم  $25$  - هیدروکسیلاز در یک خانواده شناسایی شده است. اختلال  $\alpha 1$  - هیدروکسیلاسیون در افراد مبتلا به اختلال شدید عملکرد کلیوی شایع است، که ناشی از افزایش سطح در گردش FGF23 و کاهش توده کلیوی دارای عملکرد می‌باشد. بنابراین، اگر میزان پاک‌سازی کراتینین بیمار  $> 5 \text{ mL/s}$  ( $30 \text{ mL/min}$ ) باشد باید مداخلات درمانی را مد نظر قرار داد. جهش‌های  $\alpha 1$  - هیدروکسیلاز کلیوی،

معدنی سازی استخوان نقش قابل ملاحظه‌ای در عوارض و مشکلات سالمندان بازی می‌کند. میوپاتی پروگزیمال یکی از ویژگی‌های بارز کمبود شدید ویتامین D است که هم در کودکان و هم در بزرگسالان مشاهده می‌شود. رفع سریع میوپاتی پس از درمان با ویتامین D مشاهده می‌شود.

با این‌که کمبود ویتامین D شایع‌ترین علت راشی تیسیم و اوستئومالاسی است، ولی اختلالات بسیاری منجر به معدنی شدن ناکافی صفحه رشد و استخوان می‌شوند. کمبود کلسیم بدون کمبود ویتامین D، اختلالات متابولیسم ویتامین D که قبلاً تشریح شدند، و هیپوفسفاتیسم همگی می‌توانند باعث معدنی شدن غیر مؤثر و ناکافی گردند. حتی وقتی که سطح کلسیم و فسفات طبیعی است، اسیدوز مزمن و داروهایی همچون بیس فسفونات‌ها قادر به ایجاد اوستئومالاسی هستند. فاز معدنی کلسیم/ فسفات غیرآلی استخوان در pH پایین تشکیل نمی‌شود، و بیس فسفونات‌ها به بلورهای معدنی متصل می‌شوند و از رشد آنها جلوگیری می‌کنند. از آنجاکه آلکال فسفاتاز برای رسوب معدنی طبیعی ضروری است، احتمالاً به این دلیل که این آنزیم می‌تواند مهارکننده‌های معدنی شدن نظیر پیروفسفات غیرآلی را هیدرولیز نماید، غیرفعال شدن ژنتیکی ژن آلکال فسفاتاز (هیپوفسفاتازی ارثی<sup>۲</sup>) نیز می‌تواند در شرایطی که سطح کلسیم و فسفات طبیعی است منجر به اوستئومالاسی گردد.

### تشخیص کمبود ویتامین D، راشی تیسیم،

**و اوستئومالاسی** اختصاصی‌ترین آزمایش غربالگری برای کمبود ویتامین D در افرادی که از سایر جهات طبیعی هستند، اندازه‌گیری سطح سرمی  $25(\text{OH})\text{D}$  است. با این‌که محدوده طبیعی این آزمایش متغیر است، ولی سطح  $25(\text{OH})\text{D}$  کمتر از  $30\text{nmol/L}$  ( $15\text{ng/mL}$ ) با افزایش سطح PTH و کاهش تراکم استخوان همراه است. انستئوی طب کمبود ویتامین D را  $50\text{nmol/L} < < 20\text{ng/mL}$  تعریف کرده است، گرچه ممکن است برای بهینه‌سازی جذب کلسیم روده‌ای در افراد بزرگسال و در کسانی که از بیماری‌های زمینه‌ای رنج می‌برند، مقادیر بالاتری مورد نیاز باشد. کمبود ویتامین D سبب اختلال جذب روده‌ای کلسیم

ویتامین D به‌ندرت با علایم حاد هیپوکلسمی (نظیر کرختی، گزگز، یا تشنج) تظاهر می‌کند. با این حال بروز همزمان هیپومینرمی که عملکرد غده پاراتیروئید را مختل می‌کند، و یا تجویز بیس فسفونات‌های قوی که جذب استخوان را مختل می‌کنند، در افراد مبتلا به کمبود ویتامین D می‌تواند به هیپوکلسمی حاد علامت‌دار منجر گردد.

**راشی تیسیم و اوستئومالاسی** در کودکان و قبل از جوش خوردن اپی‌فیزها، کمبود ویتامین D سبب عقب‌ماندگی رشد همراه با افزایش حجم صفحه رشد می‌شود که اصطلاحاً راشی تیسیم (rickets) نامیده می‌شود. سه لایه کندروسیت در صفحه رشد طبیعی وجود دارد: ناحیه ذخیره، ناحیه تزایدی، و ناحیه هیپرتروفیک. راشی تیسیم، به‌همراه اختلال عملکرد ویتامین D، با بزرگ شدن لایه هیپرتروفیک کندروسیت‌ها مشخص می‌شود. تکثیر و تمایز کندروسیت‌ها در صفحه رشد راشی تیسیمی، طبیعی است، و بزرگ شدن صفحه رشد، نتیجه اختلال آپوپتوز کندروسیت‌های واقع در مراحل انتهایی هیپرتروفی است، رویدادی که قبل از جایگزینی این سلول‌ها به وسیله اوستئوبلاست‌ها در حین استخوان‌سازی داخل غضروفی رخ می‌دهد. تحقیقات در موش‌ها نشان داده است که هیپوفسفاتیسم که در کمبود ویتامین D یکی از پیامدهای هیپرپاراتیروئیدی ثانویه است یک عامل سبب‌ساز کلیدی در تشکیل صفحه رشد راشی تیسیمی به‌شمار می‌رود.

هیپوکلسمی و هیپوفسفاتیسم که به‌همراه کمبود ویتامین D رخ می‌دهند موجب اختلال در معدنی شدن پروتئین‌های ماتریکس استخوان می‌گردند که به این حالت اصطلاحاً اوستئومالاسی<sup>۱</sup> گفته می‌شود. اوستئومالاسی همچنین یکی از تظاهرات هیپوفسفاتیسم درازمدت است، که خود ممکن است پیامد دفع کلیوی فسفات یا مصرف مزمن آتیدرونات یا آتی‌اسیدهای متصل‌شونده به فسفات باشد. این ماتریکس که کمتر از حد طبیعی معدنی شده است از نظر بیومکانیکی نسبت به استخوان طبیعی مقاومت کمتری دارد و لذا بیماران مبتلا به کمبود ویتامین D مستعد کم‌شدن اندام‌های متحمل وزن و شکستگی‌های اسکلتی هستند. تجویز مکمل‌های ویتامین D و کلسیم به افراد مقیم و غیربستری آسایشگاه‌ها در فرانسه سبب کاهش میزان بروز شکستگی هیپ شده است و این امر نشان می‌دهد که کاهش

1- Osteomalacia

2- hereditary hypophosphatasia



شریانهای بزرگ با عناصر اسکلتی زیرین تشکیل می‌شوند؛ معتقدند که نبض شریان سبب شفاف‌شدن نسبت به اشعه می‌شود. به همین دلیل این شکستگی‌های کاذب معمولاً تنها چند میلی‌متر پهنا دارند، چندین سانتی‌متر طول دارند، و به‌خصوص در کتف، لگن، و گردن فمور دیده می‌شوند.

### درمان کمبود ویتامین D

براساس گزارش سال ۲۰۱۰ انستیتوی طب، دریافت روزانه ویتامین D به میزان ۶۰۰ IU برای سنین ۱ تا ۷۰ سال و ۸۰۰ IU در افراد بالای ۷۰ سال توصیه می‌شود. براساس این مشاهده که مصرف روزانه ۸۰۰ IU ویتامین D به‌همراه مصرف کلسیم مکمل موجب کاهش خطر شکستگی هیپ در زنان سالمند می‌شود، مقدار ۸۰۰ IU را مقدار روزانه مناسب‌تری برای جلوگیری از کمبود ویتامین D در بزرگسالان دانسته‌اند. حاشیه اطمینان مصرف ویتامین D بسیار گسترده است و مسمومیت با ویتامین D معمولاً فقط در افرادی مشاهده می‌شود که مقداری در حد ۴۰,۰۰۰ IU در روز مصرف می‌کنند. درمان کمبود ویتامین D باید در صورت امکان معطوف به اختلال زمینه‌ای باشد و متناسب با شدت کمبود انجام شود. ویتامین D را همیشه باید به‌همراه کلسیم تکمیلی جایگزین کرد، چون اکثر پیامدهای کمبود ویتامین D، در نتیجه اختلال هومئوستاز املاح معدنی رخ می‌دهند. برای بیماران مبتلا به اختلال  $\alpha 1$  - هیدروکسیلاسیون، تجویز متابولیت‌هایی از ویتامین D که به این مرحله فعال‌سازی احتیاج ندارند، درمان انتخابی است. این متابولیت‌ها عبارت‌اند از:  $[1,25(\text{OH})_2\text{D}_3]$  کلسی‌تریول (Rocaltrol)،  $0.25-0.5 \mu\text{g}$  [در روز]، و  $\alpha 1$  - دی‌هیدروکسی ویتامین  $\text{D}_2$  (Hectorol)  $2-5 \mu\text{g}$  [در روز]. اگر مسیر لازم برای فعال‌سازی ویتامین D سالم باشد، کمبود شدید ویتامین D را می‌توان در ابتدا با تجویز مقادیر دارویی (۵۰,۰۰۰ IU) در هفته به‌مدت ۳ تا ۱۲ هفته) و سپس با مقادیر نگهدارنده (۸۰۰ IU در روز) درمان کرد. مقادیر دارویی ممکن است برای درمان نگهدارنده بیمارانی که از

می‌شود و در نتیجه سطح کلسیم تام و یونیزه سرم کاهش پیدا می‌کند. هیپوکلسمی باعث هیپرپاراتیروئیدی ثانویه می‌شود، و این یک پاسخ هومئوستاتیک است که در ابتدا سطح کلسیم سرم را به خرج اسکلت حفظ می‌کند. به دلیل اثر PTH در افزایش بازگردش استخوان، سطح آلکالین فسفاتاز غالباً افزایش می‌یابد. علاوه بر افزایش جذب استخوان، PTH دفع ادراری کلسیم را می‌کاهد و در عین حال فسفاتوری را تشدید می‌کند. این حالت منجر به هیپوفسفاتمی می‌شود که نقص معدنی‌شدن اسکلت را شدیدتر می‌کند. در کمبود طولانی‌مدت ویتامین D که منجر به اوستئومالاسی شده است، ذخایر کلسیم اسکلت نسبتاً غیرقابل دسترسی می‌شوند، چون اوستئوکلاستها قادر نیستند اوستئوید معدنی‌نشده را جذب کنند، و لذا هیپوکلسمی آشکاری رخ می‌دهد. از آنجا که PTH یکی از محرک‌های اصلی  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  - هیدروکسیلاز کلیوی است، سنتز شکل فعال هورمون  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  افزایش پیدا می‌کند. سطح این هورمون در کمبود شدید ویتامین D غالباً به شکل متناقضی طبیعی است. به همین دلیل اندازه‌گیری  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  شاخص دقیقی از ذخایر ویتامین D نیست و نباید برای تشخیص کمبود ویتامین D در بیمارانی که عملکرد کلیه آنها طبیعی است به کار رود.

یکی از ویژگی‌های رادیولوژیک کمبود ویتامین D در کودکان عبارت‌است از پهن‌شدن و افزایش حجم صفحه رشد که مشخصه راشی‌تسم است. این یافته‌ها نه فقط در استخوان‌های دراز، بلکه در محل اتصال دنده‌ها به غضروف‌های دنده‌ای نیز آشکاراند، که در آنها افزایش حجم صفحه رشد منجر به تشکیل برآمدگی‌هایی موسوم به «تسبیح راشی‌تسمی»<sup>۱</sup> می‌شود. اختلال معدنی‌شدن استخوان داخل‌غشایی سبب تأخیر جوش‌خوردن درزهای جمجمه و کم‌شدن کدورت رادیوگرافی استخوان قشری در استخوان‌های دراز می‌شود. اگر کمبود ویتامین D پس از جوش‌خوردن اپی‌فیزها رخ دهد، یافته اصلی در رادیوگرافی عبارت خواهد بود از کاهش ضخامت کورتکس و شفافیت نسبی اسکلت در مقابل اشعه. یکی از تظاهرات رادیوگرافی اختصاصی اوستئومالاسی، خواه همراه با دفع فسفات و یا با کمبود ویتامین D، شکستگی‌های کاذب یا نواحی لوزر<sup>۲</sup> است. اینها خطوط شفاف به اشعه‌ای<sup>۳</sup> هستند که در محل تماس

1- rachitic rosary

2- Looser's zone

3- radiolucent

دی-هیدروکسی ویتامین D ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ) را در توبول‌های پروگزیمال تحریک می‌کند.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ، هورمونی است که جذب گوارشی کلسیم را افزایش می‌دهد. سطح PTH سرم به دقت توسط یک قوس پس‌خوراند منفی، تنظیم می‌شود. کلسیم، از طریق گیرنده حس‌گر کلسیم و ویتامین D از طریق گیرنده هسته‌ای، ساخت و ترشح PTH را مهار می‌کنند. شواهد دیگری حاکی از اثر مهاری FGF23 (فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۳) در ترشح PTH هستند (FGF23 یک هورمون ایجادکننده فسفاتوری است). درک مسیرهای هورمونی که سطح کلسیم و متابولیسم استخوان را تنظیم می‌کنند، جهت تشخیص صحیح و درمان مناسب طیف وسیعی از اختلالات هیپر و هیپوکلسیمیک، لازم است.

هیپرپاراتیروئیدسم با تولید بیش از حد PTH مشخص می‌شود و علتی شایع برای هیپرکلسمی است و معمولاً حاصل آدنوم‌های دارای عملکرد خودکار یا هیپرپلازی است. جراحی در درمان این اختلال بسیار مؤثر است و به‌عنوان روشی برای بازگرداندن برخی اثرات زیانبار ترشح بیش از حد و طولانی‌مدت PTH بر روی تراکم استخوانی، معرفی شده است. هیپرکلسمی هومورال ناشی از بدخیمی نیز شایع است و معمولاً به سبب تولید بیش از حد پپتید مشابه هورمون پاراتیروئید (PTHrP) توسط سلول‌های سرطانی، ایجاد می‌شود. تشابه بین شاخص‌های بیوشیمیایی هیپرپاراتیروئیدسم و هیپرکلسمی ناشی از بدخیمی، نخستین بار توسط Albright در سال ۱۹۴۱ ذکر گردید، و در حال حاضر می‌دانیم که فعالیت PTH و PTHrP از طریق یک گیرنده یکسان PTH/PTHrP جفت شده با پروتئین G، اعمال می‌شود.

کشف مبنای ژنتیکی نئوپلازی چندگانه غدد درون‌ریز نوع ۱ و ۲ (MEN)، هیپرکلسمی هیپوکلسی اوریک خانوادگی (FHH)، اشکال مختلف هیپوپاراتیروئیدسم کاذب (PHP)، سندرم جانسن<sup>۱</sup>، اختلالات سنتز و عملکرد ویتامین D و حوادث مولکولی مرتبط با نئوپلازی غده پاراتیروئید، دیدگاه‌های تازه‌ای را درباره تنظیم هوموستاز کلسیم فراهم آورده است. PTH و احتمالاً برخی آنالوگ‌های آن عوامل

داروهای نظیر باربیتوراتها یا فنی‌توئین استفاده می‌کنند لازم باشد، چون این داروها سبب تسریع متابولیسم یا مقاومت در برابر  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  دی‌هیدروکسی ویتامین D می‌شوند. تجویز کلسیم تکمیلی می‌بایست شامل  $2,0-5,0$  g کلسیم عنصری در روز باشد. سطح کلسیم سرمی معمولاً ظرف یک هفته از شروع درمان طبیعی می‌شود، گرچه افزایش سطح PTH و آکالان فسفاتاز ممکن است ۳ تا ۶ ماه پایدار باقی بماند. مؤثرترین روش‌های پایش درمان و برطرف‌شدن کمبود ویتامین D، اندازه‌گیری سطح کلسیم در سرم و ادرار هستند. در بیمارانی که جایگزینی ویتامین D و مقدار کافی از مکمل‌های کلسیم دریافت می‌کنند مقدار دفع ۲۴ ساعته کلسیم در ادرار می‌بایست در محدوده  $250-1000$  mg باشد. سطوح پایین‌تر حاکی از مشکلاتی در پیروی از رژیم درمانی و یا در جذب مکمل‌های کلسیم یا ویتامین D است. دفع کلسیم ادراری  $mg < 250$  در ۲۴ ساعت زمینه‌ساز نفرولیتاز است و لذا باید مقدار مصرف ویتامین D و/یا مکمل‌های کلسیم را کاهش داد.

## بیماری‌های غده

## پاراتیروئید و ۴۲۴

## هوموستاز

## کلسیم

John T. Potts, Jr ; Harald Jüppner

چهار غده پاراتیروئید در خلف غده تیروئید قرار داشته، هورمون پاراتیروئید (PTH) تولید می‌کنند. PTH مهم‌ترین تنظیم‌کننده فیزیولوژی کلسیم است. PTH مستقیماً بر روی استخوان عمل می‌کند، یعنی جایی که جذب کلسیم را القا می‌کند. همچنین بر روی کلیه نیز عمل می‌نماید، جایی که بازجذب کلسیم را در توبول‌های دیستال و سنتز  $1,25$

تبادل دارد. نقش هوموستاتیک این هورمون، آن را قادر می‌سازد تا به قیمت تخریب استخوان<sup>۱</sup>، غلظت کلسیم خون را ثابت نگاه دارد.

PTH عملکردهای متعددی بر روی استخوان دارد، برخی از آنها مستقیم و برخی غیرمستقیم است. تغییرات میزان آزاد شدن کلسیم از استخوان که به واسطه PTH انجام می‌گیرد، در طی چند دقیقه قابل مشاهده است. اثرات مزمن PTH شامل افزایش تعداد سلول‌های استخوانی، هم استئوبلاست‌ها و هم استئوکلاست‌ها، و افزایش بازسازی<sup>۲</sup> استخوان است. این اثرات در طی چند ساعت بعد از آزاد شدن PTH ظاهر می‌مانند. مواجهه مستمر با سطوح بالای PTH (مانند آنچه که در هیپوپاراتیروئیدسم یا تزریقات طولانی مدت PTH در حیوانات دیده می‌شود) منجر به افزایش جذب استخوان توسط استئوکلاست‌ها می‌شود. با وجود این، تجویز متناوب PTH به گونه‌ای که سبب افزایش سطح هورمون به مدت ۱ تا ۲ ساعت در هر روز شود، بیشتر منجر به تحریک خالص ساخت استخوان می‌شود تا تخریب آن. به خصوص در استخوان ترابکولار ستون مهره‌ها و لگن، با استفاده از PTH و استروژن به همراه هم، افزایش قابل توجهی در ساخت استخوان گزارش شده است. استفاده از PTH (۳۴-۱) به صورت درمان تک‌دارویی، در یک کارآزمایی کنترل شده با دارونما که در سطح جهانی انجام گرفت، نشان داده است که این درمان تک دارویی باعث کاهش بسیار چشمگیری در بروز شکستگی می‌شود.

اوستئوبلاست‌ها (یا پیش‌سازهای سلول‌های استرومایی) که دارای گیرنده PTHrP/PTH هستند، عناصری حیاتی در استخوان‌سازی با واسطه PTH هستند. استئوکلاست‌ها که باعث تخریب استخوان می‌شوند، فاقد این گیرنده‌ها هستند. تحریک استئوکلاست‌ها با واسطه PTH، به صورت غیرمستقیم انجام می‌گیرد و بخشی از آن توسط آزاد شدن سیتوکین‌ها از استئوبلاست‌ها انجام می‌شود، تا این سیتوکین‌ها استئوکلاست‌ها را فعال کنند. در مطالعات تجربی انجام شده بر روی جذب استخوان در محیط آزمایشگاه، مشاهده شده که حضور استئوبلاست‌ها جهت اعمال اثر

درمانی پراکنده جهت درمان استئوپروز بعد از یائسگی یا ناشی از پیری هستند و عوامل مقلد کلسیم که از طریق فعال کردن گیرنده حسگر کلسیم عمل می‌کنند، رهیافت‌های جدیدی جهت سرکوب PTH فراهم آورده‌اند.

## هورمون پاراتیروئید

### فیزیولوژی

وظیفه اصلی PTH، حفظ غلظت کلسیم مایع خارج سلولی (ECF) در یک محدوده طبیعی باریک است. این هورمون مستقیماً بر روی استخوان و کلیه عمل می‌کند ولی اثر آن بر روی روده به صورت غیرمستقیم و از طریق اثر بر روی سنتز  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  جهت افزایش غلظت سرمی کلسیم است. متقابلاً، تولید PTH به دقت توسط غلظت کلسیم یونیزه سرم، تنظیم می‌گردد. این سیستم پس‌خوراند، یک مکانیسم هوموستاتیک بسیار بااهمیت جهت ثابت نگاه داشتن کلسیم ECF است. با هرگونه حادثه‌ای که زمینه را جهت ایجاد هیپوکلسمی فراهم کند، مانند شرایطی که ممکن است بر اثر کمبود کلسیم یا ویتامین D در مواد غذایی ایجاد شود، از طریق افزایش ترشح PTH مقابله می‌شود. افزایش PTH موجب وقایع زیر می‌شود: (۱) افزایش حل شدن املاح استخوانی و در نتیجه افزایش جریان ورود کلسیم از استخوان به خون؛ (۲) کاهش تصفیه کلیوی کلسیم، از این طریق میزان بیشتری از کلسیم و فسفات تراوش شده از گلوبول به ECF بازمی‌گردد؛ و (۳) افزایش کارایی جذب کلسیم در روده از طریق تحریک تولید  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . کنترل فوری کلسیم خون، از طریق اثرات هورمون PTH بر روی استخوان و به میزان کمتر توسط اثرات آن بر روی میزان تصفیه کلیوی کلسیم، اعمال می‌شود. از سوی دیگر، حفظ ثبات تعادل کلسیم احتمالاً از اثرات  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  بر جذب کلسیم حاصل می‌شود (فصل ۴۲۳). عملکرد کلیوی هورمون PTH، در چندین محل اعمال می‌شود و شامل مهار انتقال فسفات (لوله پروگزیمال)، افزایش بازجذب کلسیم (لوله دیستال) و تحریک  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$  هیدروکسیلاز کلیوی است. در هر روز تا حدود  $12\text{mmol}$  ( $500\text{mg}$ ) کلسیم بین ECF و استخوان تبادل می‌شود (که نسبت به کل مجموعه کلسیم ECF مقدار زیادی است) و PTH نقش عمده‌ای در این

1- bone demineralization

2- remodeling

کلسیم صورت می‌گیرد و در غلظت‌های فیزیولوژیک کلسیم تقریباً به حداکثر میزان خود می‌رسد. هیپوکالسمی فعالیت نسخه‌برداری را در طی چند ساعت افزایش می‌دهد.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  قویاً نسخه‌برداری ژن PTH را سرکوب می‌کند. در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی، گاهی به علت ابتلا به موارد شدید هیپوپاراتیروئیدیسم ثانویه، کنترل تولید بیش از حد PTH دشوار می‌شود؛ در این بیماران می‌توان با تزریق وریدی مقادیر بالاتر از سطح فیزیولوژیک  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  یا آنالوگ‌های این متابولیت فعال، تولید PTH را به نحو چشمگیری سرکوب کرد. تنظیم فرایند تخریب پروتئولیتیک هورمون‌های از پیش ساخته شده (تنظیم تولید هورمون در مرحله بعد از ترجمه)، مکانیسم مهمی جهت ایجاد تغییرات سریع (چند دقیقه‌ای) در میزان در دسترس بودن هورمون است. کلسیم بالا، موجب افزایش و کلسیم پایین، موجب کاهش تخریب پروتئولیتیک ذخایر هورمونی می‌شود.

**تنظیم ترشح PTH** وقتی غلظت کلسیم از میزان طبیعی تا حد  $1,9$  تا  $2,0$  mmol/L ( $7,6$  تا  $8,0$  mg/dL) کاهش پیدا (به‌صورت کلسیم کل اندازه‌گیری شده است) کاهش پیدا می‌کند، ترشح PTH به سرعت تا ۵ برابر میزان ترشح پایه، افزایش می‌یابد. با این حال بخش یونیزه کلسیم خون، عامل تعیین‌کننده در میزان ترشح هورمون است. کمبود شدید منیزیم داخل سلولی، ترشح PTH را مختل می‌کند (مطالب بعدی ملاحظه شود).

سطح کلسیم ECF، ترشح PTH را از طریق کنش متقابل با گیرنده حسگر کلسیم (CaSR) تنظیم می‌کند. این حسگر یک گیرنده جفت شده با پروتئین G (GPCR) است که یون‌های  $\text{Ca}^{2+}$  به‌عنوان لیگاند اصلی آن عمل می‌کنند (مطالب بعدی ملاحظه شود). این گیرنده عضو زیرگروه شاخصی از ابرخانواده GPCR است که اثرات خود را از طریق زیرواحدهای آلفای دو G پروتئین پیام‌رسان مرتبط (به نام‌های Gq و G11) اعمال می‌کند. مشخصه این گیرنده داشتن یک دومن وسیع خارج سلولی است که برای «به دامن انداختن» لیگاند که مولکول کوچکی دارد، مناسب می‌باشد. تحریک CaSR با سطوح کلسیمی بالا، منجر به سرکوب ترشح PTH می‌شود. این گیرنده در غدد پاراتیروئید و

PTH به‌منظور فعال کردن استئوکلاست‌ها و در نتیجه جذب استخوان، الزامی است (فصل ۴۲۳).

## ساختمان

PTH یک پپتید تک زنجیره‌ای با ۸۴ آمینواسید است. بخش پایانه‌ی آمینی ([۱-۳۴] PTH) تا حدود زیادی بدون تغییر باقی مانده است و نقش بسیار مهمی در اعمال اثرات بیولوژیک این هورمون بازی می‌کند. قطعات سنتتیک و اصلاح‌شده‌ای از توالی پایانه آمینی به کوچکی ۱۱ اسید آمینه [PTH(1-11)]، جهت فعال کردن گیرنده  $\text{PTHrP/PTH}$ ، کافی است (مباحث بعدی ملاحظه شود). ناحیه پایانه کربوکسیل PTH کامل (۱-۸۴) می‌تواند به گیرنده مجزایی متصل شود (cPTH-R)، ولی این گیرنده هنوز کاملاً شناخته نشده است. قطعاتی که از سمت انتهای آمینو کوتاه شده‌اند به صورت مستقیم یا غیرمستقیم و احتمالاً با اتصال به گیرنده cPTH-R می‌توانند فعالیت PTH با طول کامل (۱-۸۴) و PTH (۱-۳۴) را کاهش دهند.

## بیوسنتز، ترشح و متابولیسم

**سنتز** سلول‌های پاراتیروئید به چندین روش مختلف با افزایش نیاز به تولید PTH سازش می‌یابند. ترشح هورمون از پیش ساخته شده در پاسخ به هیپوکالسمی، سریعترین این روش‌ها است (که در عرض چند دقیقه عمل می‌کند). دومین روش که طی چند ساعت عمل می‌کند، تولید mRNA مربوط به PTH است که به‌وسیله هیپوکالسمی طول‌کشیده القا می‌شود. در نهایت، تداوم این چالش در طی چند روز به تزايد سلولی به‌منظور افزایش توده غده پاراتیروئید منجر می‌شود.

PTH در ابتدا به‌صورت یک مولکول بزرگ (هورمون پره‌پروپاراتیروئید تشکیل شده از ۱۱۵ آمینواسید) سنتز می‌شود که سپس با یک برش، توالی "پره" شامل ۲۵ اسید آمینه و سپس، با برش دوم، توالی "پرو" با ۶ اسید آمینه برداشته می‌شود و پپتید بالغ با ۸۴ اسید آمینه تشکیل می‌شود. جهش در ناحیه پره‌پروتئینی ژن می‌تواند با تداخل در سنتز، انتقال و ترشح هورمون، موجب هیپوپاراتیروئیدیسم ایجاد شود.

سرکوب فعالیت ژن PTH در سطح نسخه‌برداری توسط



ظرفیت بالا است.

هورمون PTH به صورت پپتید ۸۴ اسیدآمینه‌ای به خون ترشح می‌شود؛ سرعت تصفیه این پپتید ۸۴ اسیدآمینه‌ای از سرعت تصفیه قطعاتی که از لحاظ بیولوژیک غیرفعال هستند (یعنی قطعات حاوی نواحی میانی و انتهای کربوکسیل هورمون PTH)، بیشتر است. بنابراین، در گذشته تفسیر نتایج به دست آمده از اندازه‌گیری PTH به روش‌های رادیوایمونولوژیک قدیمی‌تر، تحت تأثیر ماهیت قطعات پپتیدی شناسایی شده توسط آنتی‌بادی‌ها قرار داشته است.

اگرچه با استفاده از سنجش به روش آنتی‌بادی دوتایی<sup>۱</sup> مشکلات موجود در زمینه اندازه‌گیری‌های PTH تا حدود زیادی برطرف شده است، اما امروزه می‌دانیم که در برخی از این روش‌ها علاوه بر شکل دست نخورده PTH، قطعات بزرگ فاقد پایانه آمینی (که در افراد طبیعی و اورمیک یافت می‌شوند) نیز شناسایی می‌شوند. غلظت این قطعات نسبت به غلظت PTH سالم (۸۴-۱) در هیپرکلسمی القا شده در مقایسه با وضعیت‌های یوکلسمیک یا هیپوکلسمیک بالاتر است؛ همچنین در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی، نیز غلظت این قطعات بیشتر است. (۸۴-۷) PTH به عنوان یکی از انواع اصلی این قطعات فاقد انتهای آمینو شناخته شده است. شواهد فزاینده‌ای نشان می‌دهند که PTH (۷-۴۸) (و احتمالاً قطعات مشابه که از انتهای آمینو کوتاه شده‌اند) می‌توانند با مکانیسم نامشخصی به صورت مهارکننده اثر PTH عمل کنند و ممکن است مخصوصاً در مبتلایان به نارسایی مزمن کلیوی از لحاظ بالینی اهمیت داشته باشند. در این گروه از بیماران توسل به روش‌های مختلف (آنالوگ‌های ویتامین D، افزایش مصرف کلسیم، استفاده از مایع دیالیز حاوی غلظت کلسیم بالاتر، راهکارهای کاهش فسفات و داروهای مقلد کلسیم) جهت جلوگیری از هیپراتیروئیدسم ثانویه ممکن است به سرکوب بیش از حد غده پاراتیروئید منجر شود؛ زیرا برخی از قطعات PTH فاقد انتهای آمینو (مانند [۷-۸۴] PTH)، در بسیاری از روش‌های سنجش ایمنی PTH واکنش نشان می‌دهند (این روش‌ها امروزه، روش‌های نسل دوم نامیده می‌شوند؛ ادامه متن در بخش "تشخیص" را ملاحظه کنید)، و از هیمین رو موجب تخمین

سلول‌های مترشحه کلسی‌تونین (سلول‌های C) تیروئید، و همچنین در نقاط متعدد دیگری نظیر مغز و کلیه وجود دارد. شواهد ژنتیکی از نقش کلیدی و بیولوژیک گیرنده حسگر کلسیم در پاسخ‌دهی غده پاراتیروئید به کلسیم و همچنین از نقش آن در تصفیه کلیوی کلسیم، پرده برداشته است. جهش از دست دادن عملکرد در CaSR به صورت هتروزیگوت، موجب سندرم FHH می‌شود؛ در این بیماری اختلالات کلسیم خون، مشابه اختلالات کلسیم در هیپراتیروئیدی است، با این تفاوت که FHH موجب هیپرکلسیوری نیز می‌شود؛ دو گونه دیگر از FHH که به تازگی شناخته شده‌اند (FHH2 و FHH3)، یا توسط جهش‌های هتروزیگوت در G11 (یکی از پروتئین‌های پیام‌رسان در مسیر CaSR) یا به علت جهش‌های هتروزیگوت در AP2SI ایجاد می‌شوند. جهش‌های از دست دادن عملکرد هوموزیگوت در CaSR علت هیپراتیروئیدی شدید نوزادی هستند؛ این اختلال در صورتی که طی چند روز پس از تولد درمان نشود، می‌تواند کشنده باشد. از سوی دیگر، جهش‌های هتروزیگوت ایجادکننده عملکرد، موجب شکلی از هیپوکلسمی شبیه به هیپوپاراتیروئیدسم می‌شود (مطالب بعدی ملاحظه شود).

**متابولیسم** شکل ترشحي PTH توسط معیارهای ایمونولوژیک و اندازه مولکولی، از پپتید دارای ۸۴ اسید آمینه [۷-۸۴] PTH استخراج شده از غده، قابل افتراق نیست. با این وجود بخش عمده‌ای از هورمون دارای واکنش ایمونولوژیک که در جریان خون یافت می‌شود، نسبت به هورمونی که از غده پاراتیروئید استخراج یا ترشح می‌شود، کوچک‌تر است. بخش عمده‌ای از قطعات هورمون دارای واکنش ایمونولوژیک موجود در جریان خون، فاقد توالی پایانه آمینی مورد نیاز برای فعالیت بیولوژیک هستند و بنابراین از لحاظ بیولوژیک، غیرفعال محسوب می‌شوند. (تحت عنوان قطعات میانی و قطعات پایانه کربوکسیلی خوانده می‌شوند). بیشتر پروتئولیز هورمون در کبد و کلیه اتفاق می‌افتد. به نظر نمی‌رسد متابولیسم محیطی PTH به وسیله وضعیت‌های فیزیولوژیک (سطح بالای کلسیم در مقابل سطح پایین آن، و غیره) تنظیم شود. بنابراین، علی‌رغم اینکه متابولیسم محیطی هورمون در تصفیه سریع هورمون مترشحه نقش دارد، اما از نظر متابولیکی یک فرآیند کاتابولیک ثابت و با

1- double-antibody immunometric assay

آمینه تولید می‌شوند و ممکن است در بافت‌های مختلف در محل‌های مستعد شکستگی (برخی نقاط داخلی پروتئین که مستعد شکسته شدن هستند<sup>۱</sup>)، دچار نوعی تخریب و شکستگی شوند (که مختص همان بافت است) و بدین ترتیب سایر اشکال مولکولی را به وجود آورند. نقش‌های بیولوژیک این گونه‌های مولکولی متنوع و ماهیت انواع PTHrP موجود در گردش خون مشخص نیست. در واقع مشخص نیست که آیا در بزرگسالان PTHrP سطح خونی قابل توجهی دارد یا خیر؟ به‌عنوان یک عامل پاراکرین، PTHrP ممکن است به‌صورت موضعی درون بافت‌ها تولید شود، عمل کند، و تخریب گردد. به نظر می‌رسد در بزرگسالان، PTHrP اثر مختصری بر هموستاز کلسیم داشته باشد، مگر در حالات بیماری که تومورهای بزرگ، به‌خصوص تومورهای سلول سنگفرشی و کارسینوم‌های سلول کلیوی، منجر به تولید بیش از حد این هورمون و هیپرکلسمی می‌شوند.

### فعالیت هورمون PTH و PTHrP

PTH و PTHrP هر دو به گیرنده PTH/PTHrP متصل می‌شوند و آن را فعال می‌کنند. گیرنده PTH/PTHrP (تحت عنوان گیرنده PTH1 یا PTH1R نیز شناخته شده)، متعلق به زیرگروهی از GPCRها است که شامل گیرنده‌های کلسی‌تونین، گلوکاکن، سکریتین، پپتید وازواکتیو روده‌ای و دیگر پپتیدها می‌شود. اگرچه هر دو لیگاند باعث فعال شدن PTH1R می‌شوند، این دو پپتید باعث بروز دو پاسخ متمایز در گیرنده می‌شوند که نشان می‌دهد چگونه یک گیرنده، بدون داشتن ایزوفرمت متفاوت می‌تواند دو نقش بیولوژیک متفاوت ایفا نماید. نواحی خارج سلولی، درگیر اتصال هورمونی می‌شوند و بخش‌های داخل سلولی بعد از فعال شدن توسط هورمون، به زیرواحدهای پروتئین G متصل می‌شوند تا از طریق تحریک تولید پیامبر ثانویه سیگنال‌های هورمونی را به پاسخ‌های سلولی تبدیل کنند. گیرنده دیگر PTH (گیرنده PTH-2 یا PTH2R) عمدتاً در مغز، پانکراس و بیضه تظاهر می‌یابد. در پستانداران مختلف میزان پاسخ گیرنده PTH-1 به PTH و PTHrP (لااقل وقتی با روش‌های سنتی اندازه‌گیری می‌شود)، یکسان است،

بیش از حد سطح PTH سالم و دارای فعالیت بیولوژیک می‌شوند. سرکوب بیش از حد PTH در نارسایی مزمن کلیوی ممکن است منجر به بروز بیماری غیرپویایی استخوان<sup>۱</sup> (که بعداً تشریح خواهد شد) شود. بیماری غیرپویایی استخوان در کودکان با اختلال بیشتر رشد و در بزرگسالان با افزایش شکستگی‌های استخوانی همراه بوده است و می‌تواند به هیپرکلسمی شدید نیز منجر شود. در روش‌های جدیدتر اندازه‌گیری PTH (نسل سوم)، از آنتی‌بادی‌هایی استفاده می‌شود که بر علیه انتهایی‌ترین ای‌تی‌وپ‌های واقع در انتهای آمینو هورمون PTH ساخته شده‌اند؛ و در نتیجه در این روش‌ها تنها PTH با طول کامل (۸۴-۱) شناسایی می‌شود. به همین دلیل ممکن است استفاده از این روش‌های نسل سوم، از نظر پیشگیری از بروز بیماری استخوان در مبتلایان به بیماری مزمن کلیوی، مزیت‌هایی داشته باشد.

### پروتئین مرتبط با هورمون پاراتیروئید (PTHrP)

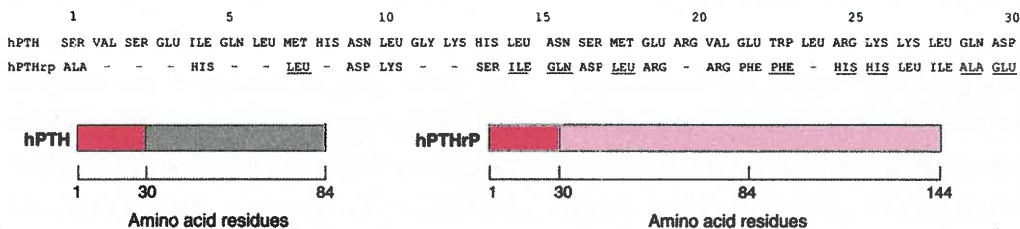
PTHrP مسئول اغلب موارد هیپرکلسمی ناشی از بدخیمی، یعنی سندرمی مشابه هیپرپاراتیروئیدیسم ولی بدون افزایش سطح PTH است (فصل ۱۲۱). بیشتر انواع سلول‌ها PTHrP تولید می‌کنند از جمله مغز، پانکراس، قلب، ریه، بافت پستانی، جفت، سلول‌های اندوتلیال و عضلات صاف. در جنین حیوانات، PTHrP موجب انتقال کلسیم از جفت می‌شود و مقادیر زیادی PTHrP در بافت پستانی تولید شده، به داخل شیر ترشح می‌شود اما اهمیت بیولوژیک غلظت‌های بسیار بالای این هورمون در شیر شناخته نشده است. PTHrP هم‌چنین نقش اساسی در استخوانسازي داخل غضروفی و شاخه‌دارشدن غدد پستانی و احتمالاً انقباض رحمی و سایر عملکردهای بیولوژیک ایفا کند.

با وجودی که PTH و PTHrP محصول ژن‌های مختلفی هستند، تشابه عملکردی و ساختمانی قابل توجهی داشته (شکل ۱-۴۲۴) و از یک ژن اجدادی مشترک حاصل شده‌اند. با وجود این، ساختمان ژن کدکننده PTHrP انسانی از PTH پیچیده‌تر بوده، دارای چندین اگزون اضافی با چندین الگوی پیرایش<sup>۲</sup> مختلف در زمان ساخت m-RNA بالغ است. فراورده‌های پروتئینی با ۱۴۱، ۱۳۹ و ۱۷۳ اسید

1- adynamic bone dis.

2- splicing pattern

3- accessible internal cleavage sites



**شکل ۱-۲۲۴** طرح نمادینی جهت توضیح تشابهات و اختلافات موجود در ساختمان هورمون پاراتیروئید انسانی (PTH) و پپتید مرتبط با PTH انسانی (PTHrP). تشابه زیادی از لحاظ ساختمانی (و عملکردی) بین ۳۰ اسید آمینه اول hPTH و hPTHrP وجود دارد. ممکن است PTHrP ۱۴۴ اسید آمینه یا بیشتر طول داشته باشد. PTH فقط ۸۴ اسید آمینه طول دارد. بعد از اسید آمینه ۳۰، تشابه ساختمانی مختصری بین دو هورمون وجود دارد. خطوط منقطع در توالی PTHrP تشابه را نشان می‌دهد. اسید آمینه‌هایی که زیرشان خط کشیده شده، با وجودی که با اسیدهای آمینه PTH متفاوت‌اند، هنوز تغییرات مختصری را نشان می‌دهند (شارژ یا قطبیت آنها حفظ شده است). ده اسید آمینه یکسان هستند و ۲۰ اسید آمینه از مجموع ۳۰ اسید آمینه، هومولوگ هستند.

کانال‌های انتقال کلسیم، با انواع مختلفی از پاسخ‌های بافتی مخصوص به هورمون همراه می‌شود. این پاسخ‌ها شامل مهار انتقال فسفات و بی‌کربنات، تحریک انتقال کلسیم، و فعال نمودن  $\alpha 1$  هیدروکسیلاز کلیوی درون کلیه است. پاسخ‌های استخوانی شامل اثر بر سنتز کلاژن، اثر بر فعالیت‌های آلکالین فسفاتاز، اورنتین دکربوکسیلاز، سیترات دکربوکسیلاز و گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز؛ سنتز فسفولیپید؛ و انتقال کلسیم و فسفات است. در نهایت، این اتفاقات بیوشیمیایی منجر به یک پاسخ یکپارچه هورمونی در جهت بازگردش استخوانی و حفظ هموستاز کلسیم می‌شود. PTH تعویض  $Na^+/Ca^{2+}$  را نیز در بخش‌های لوله دیستال کلیه فعال می‌کند و جابجایی شکل‌های از قبل ساخته شده کانال‌های انتقال کلسیم را تحریک نموده، این کانال‌ها را از بخش داخلی به رأس [سلول] حرکت می‌دهد تا موجب افزایش جذب لوله‌ای کلسیم شود. تحریک دفع فسفات با واسطه PTH (کاهش بازجذب برخلاف اثر ناشی از عملکرد هورمون بر روی کلسیم در کلیه)، از طریق کاهش عملکرد دو کانال هم‌انتقالی فسفات وابسته به سدیم (NPT2a) و (NPT2c) و کاهش میزان آنها در غشای رأس [سلول] و در نتیجه کاهش میزان بازجذب فسفات در لوله پروگزیمال انجام

درحالی‌که فقط گیرنده PTH-2 انسانی به طور مؤثر به PTH پاسخ می‌دهد (و به PTHrP پاسخ نمی‌دهد). PTH2R مربوط به سایر گونه‌ها در پاسخ به PTH یا PTHrP، باعث تولید پیامبرهای ثانویه نمی‌شوند (یا اثرشان اندک است). مشخص شده است که لیگاند درون‌زاد گیرنده PTH2R، یک پپتید هیپوتالاموسی با عنوان پپتید انفاندیبولر توپولی<sup>۱</sup> است که ۳۹ اسید آمینه داشته (TIP-39) و قرابت دوری با PTH و PTHrP دارد. رد گیرنده‌های PTH1R و PTH2R در رده‌های تکاملی، تا حد مایمان قابل پیگیری است. در واقع، علاوه بر ارتولوگ‌های PTH1R و PTH2R، یک گیرنده سوم به نام PTH3R نیز در ژنوم ماهی گورخری<sup>۲</sup> وجود دارد. شباهت PTH3R به PTH1R ماهی بیش از شباهت آن به PTH2R ماهی است. حفظ ساختمان و عملکرد در طی روند تکاملی، چنین نشان می‌دهد که، حتی در ماهی‌ها (که غدد پاراتیروئید جداگانه‌ای ندارند اما دو مولکول تولید می‌کنند که شباهت نزدیکی با PTH پستانداران دارند)، یک نقش مهم بیولوژیک برای این گیرنده‌ها وجود دارد.

مطالعاتی که در آنها از PTH1R کلون شده استفاده می‌شود، تأیید می‌کنند که این گیرنده می‌تواند به بیش از یک پروتئین G و مسیر پیامبر ثانویه جفت شود. این مسأله به‌طور مشخص، علت تعدد مسیرهای تحریک شده توسط PTH را توضیح می‌دهد. فعال شدن پروتئین کینازها (A و C) و

1- tubular infundibular peptide

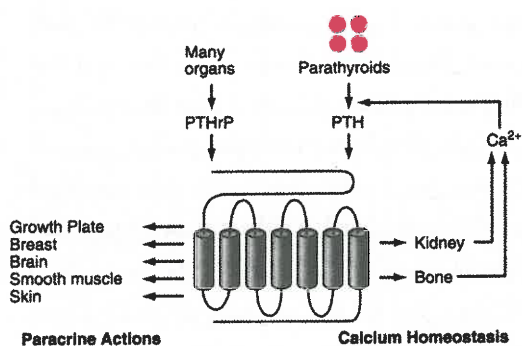
2- zebra fish

برای تأخیر در رویش دندان‌ها باشد. در موش‌هایی که ژن PTHrP به صورت هتروزیگوت در آنها منهدم شده است، کاهش تراکم مواد معدنی استخوان رخ می‌دهد که با اوستئوپروز منطبق است. آزمایشات انجام شده بر روی این مدل‌های موشی، نشان‌دهنده نقش PTHrP به عنوان یک عامل پاراکرین / اتوکراین است که تاکنون مورد توجه قرار نگرفته بود، و در تعدیل متابولیسم استخوان در بزرگسالان و همچنین در طی رشد و نمو استخوان، دخالت دارد.

## کلسی‌تونین

(فصل ۴۰۸ نیز ملاحظه شود) کلسی‌تونین هورمون پپتیدی ای‌ج‌ا‌دکننده هیپوکلسمی است که در چندین گونه از پستان‌داران به‌عنوان آنتاگونیست عملکرد PTH عمل می‌کند. به نظر می‌رسد در انسان کلسی‌تونین اهمیت فیزیولوژیک محدودی، لاق‌ل در هموستاز کلسیم، داشته باشد. با وجود این به خاطر نقش‌اش به‌عنوان یک شاخص توموری در نمونه‌های تک‌گیر یا ارثی کارسینوم مدولاری و کاربرد طبی آن به‌عنوان درمان کمکی در هیپرکلسمی شدید و بیماری استخوانی پاژه، اهمیت طبی دارد.

فعالیت هیپوکلسمیک کلسی‌تونین، عمدتاً توسط مهار جذب استخوانی توسط استئوکلاست‌ها و به‌طور ثانویه با تحریک تصفیه کلیوی کلسیم انجام می‌شود. این اثرات از طریق گیرنده‌های موجود بر روی استئوکلاست‌ها و سلول‌های لوله‌ای کلیوی اعمال می‌شود. کلسی‌تونین اثرات دیگر خود را از طریق گیرنده‌های موجود در مغز، دستگاه گوارش و سیستم ایمنی اعمال می‌کند. برای مثال این هورمون مستقیماً موجب اثرات ضددرد بر روی سلول‌های هیپوتالاموس و ساختمان‌های وابسته می‌شود. این عمل احتمالاً از طریق کنش متقابل با گیرنده‌های هورمون‌های پپتیدی مشابه، از جمله پپتید وابسته به ژن کلسی‌تونین<sup>۱</sup> (CGRP) یا آمیلین<sup>۲</sup> صورت می‌پذیرد. لیگاند‌های اخیر، گیرنده‌هایی اختصاصی با میل ترکیبی بالا و تشابه ساختاری زیاد با PTH1R دارند و می‌توانند به گیرنده‌های کلسی‌تونین متصل شده، آنها را فعال نمایند. گیرنده‌های کلسی‌تونین از



شکل ۲-۲۲۴ نقش دوگانه فعالیت‌های گیرنده PTH /

PTHrP (PTH1R). هورمون پاراتیروئید (PTH)؛ هموستاز کلسیم درون‌ریز) و PTHrP (فعالیت پاراکرین - اثر بر بافت‌های متعدد از جمله صفحه رشد غضروفی در استخوان در حال رشد) برای فعالیت‌های مختلفشان از یک گیرنده واحد استفاده می‌کنند که به‌واسطه قطعه ۳۴ اسید آمینه‌ای در انتهای آمینوی هر یک از این پپتیدها صورت می‌گیرد. سایر نواحی هر دو لیگاند با سایر گیرنده‌ها تعامل می‌کنند (که در اینجا نشان داده نشده است).

می‌شود. در سایر انتقال‌دهنده‌های لوله‌ای کلیه که تحت تأثیر PTH قرار می‌گیرند نیز ممکن است مکانیسم‌های مشابهی دیده شود. مطالعات اخیر بر ارتباط حیاتی بین پایین آوردن فسفات خون و ورود خالص کلسیم به داخل خون به وسیلهٔ اثرات PTH، صحنه می‌گذارند و بر نقش سایر سلول‌های استخوانی به جز اوستئوکلاست‌ها در بالا رفتن سریع کلسیم تحت تأثیر PTH تأکید می‌کنند.

PTHrP اثرات تکاملی مهمی را بر روی تشکیل استخوان جنینی و فیزیولوژی بزرگسالی اعمال می‌کند. انهدام ژن PTHrP به‌صورت هوموزیگوت (یا از هم گسیختن PTH1R) در موش باعث به وجود آمده یک فنوتیپ کشنده می‌شود؛ در این حالت حیوانات با تسریع شدید بلوغ کندروسیت‌ها متولد می‌شوند که مشابه شکل کشنده کندرودیس‌پلازی در انسان است؛ کندرودیس‌پلازی کشنده انسانی از جهش غیرفعال‌کننده هوموزیگوت یا هتروزیگوت مرکب در PTH1R ناشی می‌شود. (شکل ۲-۲۲۴).

جهش‌های هتروزیگوت PTH1R در انسان‌ها می‌تواند علتی

1- calcitonin gene-related peptide

2- amylin



لحاظ ساختمان تشابه زیادی با PTH1R دارند.

تیروئید منبع عمده این هورمون است و سلول‌هایی که در سنتز کلسی‌تونین دخالت دارند، از بافت ستیغ عصبی مشتق می‌شوند. در طی رویان‌زایی، این سلول‌ها به جسم اولتیموبرانکیال<sup>۱</sup> مشتق شده از آخرین بن‌بست حلقی، مهاجرت می‌کنند. در مهره‌داران غیر پستاندار، جسم اولتیموبرونکیال، حاوی یک عضو مجزا است که از لحاظ آناتومیک از غده تیروئید جدا می‌باشد. در پستانداران، غده اولتیموبرونکیال به غده تیروئید جوش می‌خورد و در بافت غده درآمیخته می‌شود.

کلسی‌تونین‌های طبیعی از یک زنجیره پپتیدی ۳۲ اسید آمینه‌ای تشکیل شده‌اند. تفاوت قابل‌ملاحظه‌ای از لحاظ توالی اسید آمینه‌ای در بین گونه‌های مختلف وجود دارد. کلسی‌تونین بدست آمده از ماهی قزل‌آلا که کاربرد درمانی دارد، در پایین آوردن کلسیم سرم، ۱۰ تا ۱۰۰ برابر قوی‌تر از اشکال مربوط به پستانداران عمل می‌کند.

دو ژن کلسی‌تونین  $\alpha$  و  $\beta$  وجود دارد. کنترل نسخه‌برداری از این ژن‌ها، پیچیده است. دو مولکول mRNA مختلف از ژن  $\alpha$  نسخه‌برداری می‌شوند: یکی به پیش‌ساز کلسی‌تونین و دیگری به محصول فرعی CGRP ترجمه می‌شود. در هر جایی که mRNA کلسی‌تونین بیان شود، از جمله کارسینوم مدولاری تیروئید، CGRP سنتز می‌شود. ژن  $\beta$  یا CGRP-2 در سیستم اعصاب مرکزی (CNS) به صورت mRNA مربوط به CGRP، نسخه‌برداری می‌شود. با این وجود، این ژن کلسی‌تونین تولید نمی‌کند. CGRP اثرات قلبی عروقی داشته، ممکن است به‌عنوان یک ناقل عصبی عمل نماید یا نقشی تکوینی در CNS ایفا کند.

سطح کلسی‌تونین گردش خون در انسان پایین‌تر از سطح آن در بسیاری از سایر گونه‌هاست. در انسان، حتی با تغییرات شدید در تولید کلسی‌تونین، تغییری در متابولیسم کلسیم و فسفات دیده نمی‌شود. هیچ اثر قطعی قابل انتساب به کمبود (بیماران تیروئیدکتومی کامل که فقط تیروکسین جایگزین دریافت می‌کنند) یا زیاد بودن (بیماران مبتلا به کارسینوم مدولاری تیروئید یعنی تومور ترشح‌کننده کلسی‌تونین) کلسی‌تونین وجود ندارد (فصل ۴۰۸). کلسی‌تونین یک عامل فارماکولوژیک مفید جهت سرکوب جذب استخوانی در بیماری پازه (فصل ۴۲۶e) و استئوپروز

(فصل ۴۲۵) و درمان هیپرکلسمی ناشی از بدخیمی بوده است (به ادامه مطلب توجه کنید). با این حال معمولاً بین فسفونات‌ها مؤثرتر هستند، و نقش فیزیولوژیک کلسی‌تونین در انسان معلوم نشده است، البته اگر چنین نقشی اصولاً وجود داشته باشد. از طرف دیگر، از بین بردن ژن کلسی‌تونین (به همراه ژن CGRP [به علت فاصله اندک بین آن‌ها]) در موش‌ها، به کاهش تراکم مواد معدنی استخوان منجر می‌شود، و این نشان می‌دهد که نقش بیولوژیک کلسی‌تونین در پستانداران، هنوز بطور کامل معلوم نشده است.

## هیپرکلسمی

(فصل ۶۵ را نیز ملاحظه کنید) هیپرکلسمی می‌تواند تظاهر یک ناخوشی جدی از جمله بدخیمی باشد یا می‌تواند به‌صورت اتفاقی با انجام آزمون‌های آزمایشگاهی در فردی که هیچ ناخوشی آشکاری ندارد مشخص شود. تعداد بیمارانی که با هیپرکلسمی بدون علامت و معمولاً هیپرپاراتیروئیدیسم تشخیص داده می‌شوند، در اواخر قرن بیستم افزایش یافت. در هر جایی که هیپرکلسمی تأیید شود، باید یک تشخیص قطعی نیز به اثبات برسد. اگرچه هیپرپاراتیروئیدیسم یک علت شایع هیپرکلسمی بدون علامت، و اختلال مزمنی است که تظاهرات آن (در صورت وجود) ممکن است فقط بعد از گذشت چند ماه یا چند سال تظاهر یابند، ولی هیپرکلسمی می‌تواند نخستین تظاهر بدخیمی نیز باشد. بدخیمی دومین علت شایع هیپرکلسمی در بزرگسالان است. علل هیپرکلسمی فراوان است (جدول ۱-۴۲۴)، اما هیپرپاراتیروئیدیسم و سرطان مسئول ۹۰٪ موارد است.

پیش از انجام بررسی‌های تشخیصی، لازم است تا مطمئن شویم که هیپرکلسمی حقیقی وجود دارد، یعنی آزمون آزمایشگاهی به‌طور کاذب مثبت نشده است. هیپرکلسمی مثبت کاذب معمولاً از تغلیظ غیرعمدی خون در طی نمونه‌گیری یا از افزایش پروتئین‌های سرم از جمله آلبومین، حاصل می‌شود. هیپرکلسمی یک مشکل مزمن بوده، انجام

هیپرکلسمی در طی بررسی‌ها کشف می‌شود. در چنین بیمارانی فاصله زمانی بین شناسایی هیپرکلسمی تا مرگ، اغلب کمتر از ۶ ماه است، مخصوصاً اگر درمان قاطعانه‌ای برای آن انجام نشود. بر طبق این گفته، در صورتی که شخص بدون علامتی برای مدت بیش از ۱ تا ۲ سال هیپرکلسمی یا برخی تظاهرات هیپرکلسمی از جمله سنگ‌های کلیوی را داشته باشد، نامحتمل است که بدخیمی مسبب آن باشد. با وجود این افتراق بین هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه و بدخیمی مخفی گهگاه مشکل است و نیاز به ارزیابی دقیق دارد، به‌خصوص در زمانی که طول مدت هیپرکلسمی نامشخص باشد. موارد هیپرکلسمی که ناشی از هیپرپاراتیروئیدیسم بدخیمی نباشد، از فعالیت بیش از حد ویتامین D، اختلال متابولیسم  $1,25(OH)_2D$ ، بازچرخش بالای استخوان به سبب هر یک از علل متعدد آن، یا از نارسایی کلیه حاصل می‌شود (جدول ۱-۴۲۴). سابقه رژیم غذایی و سابقه مصرف خوراکی ویتامین‌ها یا داروها اغلب در تشخیص برخی از علل با شیوع کمتر، مفید است. آزمون سنجش PTH به روش‌های ایمنونولوژیک که بر پایه روش‌های آنتی‌بادی دوتایی انجام می‌شود، آزمون آزمایشگاهی اصلی در مسجل‌ساختن تشخیص است.

هیپرکلسمی ناشی از هر علتی، می‌تواند منجر به خستگی، افسردگی، تیرگی شعور، بی‌اشتهایی، تهوع، استفراغ، یبوست، نقص‌های قابل برگشت لوله‌ای کلیه، افزایش ادرار، کوتاه شدن فاصله QT در الکتروکاردیوگرام و در برخی بیماران، آریتمی‌های قلبی شود. میزان ارتباط بین شدت هیپرکلسمی و علائم آن، در بیماران مختلف متفاوت است. به‌طور کلی، علائم در سطوح کلسیمی بالای  $2.9$  تا  $3.0$  mmol/L ( $11.6$  تا  $12$  mg/dL) شایع‌تر هستند اما برخی بیماران حتی در این سطح نیز بدون علامت‌اند. وقتی سطوح کلسیم بیش از  $3.2$  mmol/L ( $12.8$  mg/dL) است، کلسیفیه شدن کلیه‌ها، پوست، عروق، ریه‌ها، قلب و معده اتفاق می‌افتد و به‌خصوص اگر سطوح فسفات خون طبیعی باشد یا به علت اختلال در ترشح کلیوی افزایش یافته باشد، ممکن است نارسایی کلیوی ایجاد شود. هیپرکلسمی شدید معمولاً به‌صورت سطح کلسیم بیشتر یا مساوی  $3.7$  mmol/L تا  $4.5$  mmol/L ( $14.8$  تا  $18$  mg/dL) تعریف می‌شود که از لحاظ پزشکی یک فوریت بوده، می‌تواند اگما و ایست قلبی

## جدول ۱-۴۲۴ تقسیم‌بندی علل هیپرکلسمی

## I. وابسته به پاراتیروئید

A. هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه

۱- آدنوم(ها)

۲- نئوپلازی متعدد غدد درون‌ریز (MEN)

۳- کارسینوم

B. درمان با لیتیم

C. هیپرکلسمی هیپرکلسوریک خانوادگی

## II. وابسته به بدخیمی

A. تومور نویر با مناساز (پستان)

B. تومور نویر با هیپرکلسمی ناشی از عوامل آزاد شده در سرم (ریه، کلیه)

C. بدخیمی‌های خونی (میلوم متعدد، لنفوم، لوسمی)

## III. وابسته به ویتامین D

A. مسمومیت با ویتامین D

B. افزایش  $1,25(OH)_2D$ ؛ سارکونیدوز و سایر

بیماری‌های گرانولوماتوز

C. افزایش  $1,25(OH)_2D$ ؛ اختلال در متابولیسم  $1,25(OH)_2D$  بهعلت کمبود  $24$  هیدروکسیلاز

## IV. همراه با بازچرخش بالای استخوان

A. هیپرتریروئیدیسم

B. بی‌حرکی

C. تیزیدها

D. مسمومیت با ویتامین A

E. نکروز حربی

## V. همراه با نارسایی کلیوی

A. هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه شدید

B. مسمومیت با آلومینیوم

C. سندرم شیر قلبا

چندین مرتبه اندازه‌گیری کلسیم سرم مقرون به صرفه است. برای انجام این آزمون‌ها نیاز به ناشتا بودن نیست. تظاهرات بالینی در تشخیص افتراقی کمک‌کننده است. در فرد بزرگسالی که بدون علامت است، معمولاً هیپرکلسمی ناشی از هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه است. در هیپرکلسمی وابسته به بدخیمی، بیماری معمولاً مخفی نیست و معمولاً نشانه‌های بدخیمی بیمار را به نزد پزشک می‌کشاند و

بیماری در کودکان کم‌سن و سال و افراد مسن نیز اتفاق می‌افتد.

**سبب‌شناسی** تومورهای پاراتیروئید اکثراً به شکل آدنوم‌های منفرد و بدون سایر اختلالات غدد درون‌ریز دیده می‌شوند. همچنین ممکن است در زمینه سندرم‌های ارثی نظیر سندرم‌های MEN نیز رخ دهند. تومورهای پاراتیروئید همچنین می‌توانند ثانویه به بیماری‌های زمینه‌ای ایجاد شوند (تحریک بیش از حد در هیپرپاراتیروئیدی ثانویه، به ویژه در نارسایی مزمن کلیوی)، و یا متعاقب شکل‌های دیگر تحریک بیش از حد، مثل درمان با لیتیوم، رخ دهند. این علل، در ادامه تشریح خواهند شد.

آدنوم‌های منفرد تقریباً در ۸۰٪ بیماران، یک غده غیرطبیعی منفرد، علت مسبب است. معمولاً اختلال غده، یک نئوپلاسم خوش‌خیم یا آدنوم بوده و ندرتاً علت، کارسینوم پاراتیروئید است. برخی جراحان و آسیب‌شناسان گزارش می‌کنند که بزرگ شدن چندین غده نیز شایع است. آدنوم‌های دوتایی نیز گزارش شده است. در تقریباً ۱۵٪ بیماران، همه غده‌ها بیش فعالی دارد؛ هیپرپلازی سلول اصلی پاراتیروئید معمولاً ارثی است و در بیشتر موارد با سایر اختلالات درون‌ریز همراه می‌شود.

سندرم‌های ارثی و تومورهای متعدد پاراتیروئید هیپرپاراتیروئیدیسم ارثی می‌تواند بدون سایر اختلالات غدد درون‌ریز اتفاق بیافتد اما معمولاً بخشی از سندرم نئوپلازی چندگانه غدد درون‌ریز است (فصل ۴۰۸). MEN1 (سندرم Wermer) از هیپرپاراتیروئیدیسم و تومورهای هیپوفیز و پانکراس تشکیل شده است و اغلب با ترشح بیش از حد اسید معده و بیماری زخم پپتیک (سندرم زولینگر الیسون) همراه می‌شود. MEN 2A با فئوکروموسیتوم و کارسینوم مدولاری تیروئید، به علاوه هیپرپاراتیروئیدیسم مشخص می‌شود. MEN 2B تظاهرات بالینی دیگری از جمله نوروم‌های متعدد دارد اما معمولاً فاقد هیپرپاراتیروئیدیسم است. هر کدام از این سندرم‌های MEN به طریق ظاهراً اتوزومال غالب

ایجاد کند.

معمولاً درمان حاد هیپرکلسمی موفقیت‌آمیز است. نحوه درمان به شدت هیپرکلسمی و ماهیت علایم همراه بستگی دارد که در ادامه تشریح خواهد شد.

## هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه

**تاریخچه طبیعی و میزان بروز** هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه یک اختلال فراگیر کلسمی، فسفات و متابولیسم استخوان است که به سبب افزایش ترشح PTH ایجاد می‌شود. افزایش میزان هورمون موجود در گردش خون معمولاً منجر به هیپرکلسمی و هیپوفسفاتیسم می‌شود. تنوع زیادی در تظاهرات بیماری وجود دارد. ممکن است بیماران با علایم و نشانه‌های متعددی مراجعه کنند، از جمله سنگ‌های کلیوی راجعه، زخم‌های پپتیک، تغییرات ذهنی، و با فراوانی کمتر، جذب استخوانی شدید. با وجود این، با آگاهی بیشتر نسبت به بیماری و استفاده وسیع‌تر از آزمون‌های غربالگری چند مرحله‌ای، از جمله سنجش‌های کلسمی خون، در بیماران که علامتی ندارند و به‌جز هیپرکلسمی و افزایش سطح PTH نشانه‌ای نیز ندارند (یا نشانه اندکی دارند)، نیز تشخیص معمولاً مسجل می‌شود. ممکن است تظاهرات ناچیز باشند و بیماری در طی چندین سال یا در کل عمر، سیر خوش‌خیمی داشته باشد. این شکل خفیف‌تر بیماری معمولاً هیپرپاراتیروئیدی بدون علامت خوانده می‌شود. به ندرت هیپرپاراتیروئیدیسم ایجاد می‌شود یا به‌طور ناگهانی بدتر شده، باعث عوارض وخیمی مثل دهیدراتاسیون واضح و اغما می‌شود، که تحت عنوان بحران هیپرکلسمیک پاراتیروئیدی<sup>۱</sup> خوانده می‌شود.

تخمین زده می‌شود که میزان بروز سالانه بیماری ۰٫۲٪ در بیماران بالای ۶۰ سال باشد. همچنین تخمین زده می‌شود که شیوع این بیماری، با در نظر گرفتن بیماران بدون علامت و تشخیص داده نشده، مساوی یا بیشتر از ۱٪ باشد. برخی از گزارش‌ها از روند رو به کاهش میزان بروز این بیماری حکایت می‌کنند؛ اگر گزارش‌های مذکور تأیید شوند، این تغییر بروز می‌تواند ناشی از کاهش آزمایش معمول کلسمی سرم در سال‌های اخیر، تخمین بیش از حد در بروز این بیماری در گذشته، و یا ناشی از عوامل نامعلوم باشد. حداکثر میزان بروز بین دهه‌های سوم و پنجم است اما

بیماری راجعه از طریق جراحی ممکن است. با وجود این، گهگاه کارسینوم پاراتیروئید تهاجمی تر است و متاستازهای دوردستی می‌دهد (ریه، کبد و استخوان) که در هنگام عمل جراحی ابتدایی یافت می‌شوند. ممکن است در ابتدا مشکل باشد که تشخیص دهیم تومور اولیه، کارسینوم است. افزایش تعداد شکل‌های میتوزی و افزایش فیروز استرومای غده ممکن است نخستین نشانه‌های تهاجم باشد. اغلب با نظر به گذشته بیمار، تشخیص کارسینوم گذاشته می‌شود. هیپرپاراتیروئیدیسم ناشی از کارسینوم پاراتیروئید ممکن است از سایر اشکال هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه، غیرقابل افتراق باشد، ولی معمولاً از نظر بالینی شدیدتر است. میزان بالا رفتن کلسیم، می‌تواند سرنخی برای رسیدن به تشخیص باشد. کلسیم به میزان  $3.5$  تا  $3.7 \text{ mmol/L}$  (۱۴ تا  $15 \text{ mg/dL}$ ) معمولاً با کارسینوم همراه است و ممکن است جراح را نسبت به خارج نمودن غده غیرطبیعی همراه با مراقبت جهت جلوگیری از پاره شدن کپسول، آگاه سازد. یافته‌های اخیر درباره اساس ژنتیکی کارسینوم پاراتیروئید (که با اساس ژنتیکی آدنوم‌های خوش‌خیم متفاوت است)، نشان می‌دهند که در این خانواده‌ها، غربالگری خانوادگی لازم است (به ادامه بحث توجه کنید).

## نقص‌های ژنتیکی مرتبط با هیپرپاراتیروئیدیسم

مانند بسیاری از سایر نوپلازی‌ها، دو نوع اصلی نقص‌های ژنتیکی در تومورهای غدد پاراتیروئید مشخص شده است: (۱) بیش‌فعالی پروتئوآنکوژن‌ها و (۲) ازدست‌رفتن عملکرد ژن‌های سرکوب‌کننده تومور. مورد اول بر طبق تعریف می‌تواند از طریق فعال نمودن (جهش ایجادکننده عملکرد) یک آلل منفرد از ژن مسئول، منجر به رشد و عملکرد مهار نشده سلولی شود، درحالی‌که مکانیسم دوم نیاز به ازدست‌رفتن عملکرد هر دو نسخه آلی دارد. از بین رفتن عملکرد هر دو آلل یک ژن سرکوب‌کننده تومور، معمولاً با یک نقص در رده زایا (تمام سلول‌ها) و یک حذف/جهش سوماتیک دیگر در تومور،



منتقل می‌شود، هرچند (همانطور که در ادامه اشاره شده است)، اساس ژنتیکی MEN1، حذف دو آلل یک ژن سرکوب‌کننده تومور می‌باشد.

سندرم هیپرپاراتیروئیدی تومور فک<sup>۱</sup> (HPT-JT)، در خانواده‌های مبتلا به تومورهای پاراتیروئید (گاهی کارسینوم) همراه با تومورهای خوش‌خیم فک رخ می‌دهد. این اختلال به علت جهش‌های *CDC73* (*HRPT2*) رخ می‌دهد، جهش‌های این ژن در سرطان‌های پاراتیروئید هم مشاهده می‌شوند. در بعضی از خانواده‌ها، هیپرپاراتیروئیدی ارثی بدون سایر اختلالات غدد درون‌ریز روی می‌دهد. این اختلال را اغلب هیپرپاراتیروئیدی مجزای خانوادگی غیر سندرمی<sup>۲</sup> (FIHP) می‌نامند. تصور می‌شود که این خانواده‌ها، احتمالاً نمونه‌هایی از بروز متغیر سندرم‌های دیگری، نظیر MEN 1، MEN 2، یا HPT-JT باشند، ولی شاید علل ژنتیکی مجزایی برای آنها وجود داشته باشد که هنوز شناخته نشده‌اند.

**آسیب‌شناسی** آدنوم‌ها اغلب در غدد پاراتیروئید تحتانی قرار دارند اما در ۶ تا ۱۰٪ از بیماران ممکن است آدنوم‌های پاراتیروئید در تیموس، تیروئید، پری‌کارد یا پشت مری قرار داشته باشند. آدنوم‌ها معمولاً ۰.۵ تا ۵g وزن دارند اما ممکن است به ۱۰ تا ۲۰g هم برسند (غدد طبیعی به‌طور میانگین ۲۵mg وزن دارند). سلول‌های اصلی<sup>۳</sup> در هر دو نوع هیپرپلازی و آدنوم، غالب هستند. در موارد هیپرپلازی سلول اصلی، ممکن است بزرگ شدن غده آنقدر غیرقرینه باشد که برخی از غدد درگیر، از نظر ظاهری طبیعی به نظر برسند. با وجود این، در صورت هیپرپلازی فراگیر و حتی در نبود افزایش وزن غده، بررسی‌های بافت شناختی، الگوی یکنواخت سلول‌های اصلی و محو شدن چربی را نشان می‌دهد. بنابراین، جهت تفسیر یافته‌ها در هنگام جراحی، بررسی میکروسکوپی نمونه‌های نمونه‌های گرفته شده از چند غده لازم است.

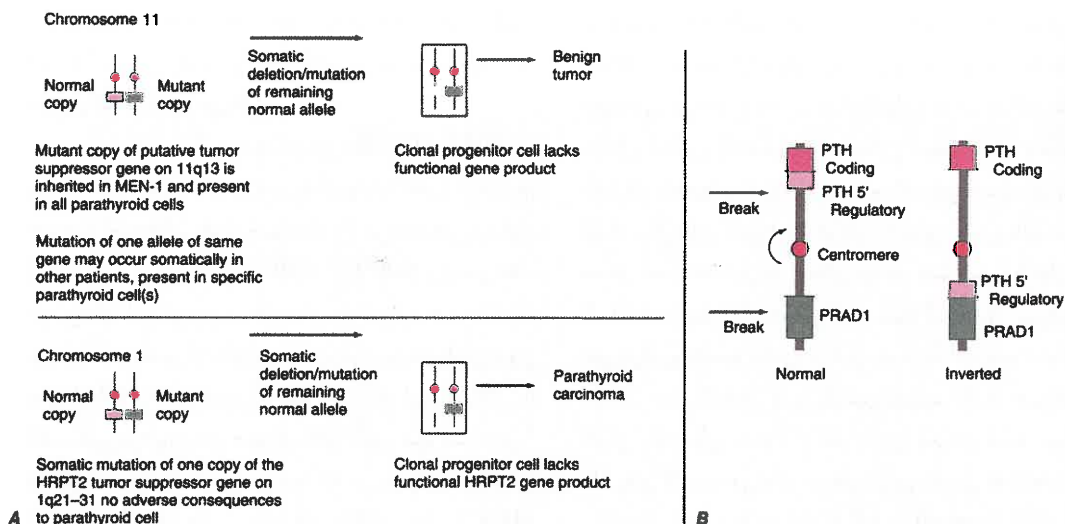
معمولاً کارسینوم پاراتیروئید مهاجم نیست. اگر در جراحی اولیه، غده به‌طور کامل و بدون پاره شدن کپسول خارج شود، بقای طولانی‌مدت و بدون عود تومور، معمول است. کارسینوم پاراتیروئید راجعه معمولاً رشد آهسته دارد و به‌طور موضعی در ناحیه گردن گسترش می‌یابد، و درمان

1- hyperparathyroidism jaw tumor

2- nonsyndromic familial isolated hyperparathyroidism

3- chief cells





**شکل ۳-۴۲۴ A.** طرحی نمادین که وقایع مولکولی افزایش دهنده استعداد ابتلا به تومور را به تصویر می‌کشد. در بیمار مبتلا به اختلال ارثی (نئوپلازی متعدد غدد درون ریز، یا MEN) به نظر می‌رسد که یک ژن معیوب از والد مبتلا بر روی کروموزوم ۱۱ به ارث می‌رسد، اما یک کپی از ژن طبیعی به ارث رسیده از والد دیگر وجود دارد. در توده سلولی تک دودمانی (تومور خوش خیم)، وقایع سوماتیک که در اینجا حذف ناکامل کروموزوم است، ژن طبیعی باقی مانده را از سلول حذف می‌کند. در تومورهای غیرارثی، دو جهش پیاپی سوماتیک باید رخ دهد و این فرایند زمان زیادی صرف می‌کند. در هر حال، سلول محروم از تأثیرات این ژن بر تنظیم رشد، دچار اختلال در تنظیم رشد شده، به تومور تبدیل می‌شود. یک لوکوس ژنتیکی متفاوت نیز در روند ازدست رفتن ژن سرکوبگر تومور موسوم به HRPT2 درگیر است که در بیماری‌زایی کارسینوم پاراتیروئید نقش دارد. **B.** شرحی نمادین از مکانیسم و نتایج حاصل از آرایش مجدد و بیان بیش از حد پروتئین PRAD1 [معکوس شدن پری سنتریک (اطراف مرکزی) کروموزوم ۱] در آدنوم‌های پاراتیروئید. بیان بیش از حد PRAD1 (یک پروتئین کنترل‌کننده چرخه سلولی، سیکلین D1) توسط بخش بسیار فعال پروموتور ژن PTH در سلول پاراتیروئید، در تضاد بیش از حد سلولی نقش دارد.

بشود (شکل ۳A-۴۲۴). بر پایه فرضیه Knudson، که در سندرم‌های سرطانی ارثی مشخص، دو مرحله نئوپلازی وجود دارد (فصل ۱۰۱۵)، شروع زودتر هیپرپاراتیروئیدیسم در سندرم‌های ارثی، نشان دهنده نیاز به فقط یک جهش برای تحریک رشد بیش از حد تک‌دودمانی است. در آدنوم‌های تک‌گیر که به‌طور مشخص در مراحل پایانی‌تر زندگی اتفاق می‌افتد، برای این که ژن *MEN 1* خاموش شود، باید دو جهش سوماتیک مختلف ایجاد شود.

سایر ضد اونکوژن‌های فرضی درگیر در هیپرپاراتیروئیدیسم، عبارت‌اند از: یک ژن بر روی کروموزوم 1p که در ۴۰٪ از آدنوم‌های تک‌گیر پاراتیروئید دیده شده و هنوز شناسایی نشده است و همچنین یک ژن بر روی

مشخص می‌شود (شکل ۳-۴۲۴).

جهش‌های لوکوس ژن *MEN 1* (که پروتئین MENIN را کدگذاری می‌کند) بر روی کروموزوم ۱۱q۱۳، مسئول ایجاد *MEN 1* است. آلل طبیعی این ژن، مصداق تعریف یک ژن سرکوب‌کننده تومور است. به ارث رسیدن یک آلل جهش‌یافته در این سندرم ارثی، و سپس ازدست رفتن آلل دیگر از طریق جهش سلول سوماتیک، منجر به تکثیر تک‌دودمانی سلول‌ها و بروز تومور می‌شود. همچنین در حدود ۱۵ تا ۲۰٪ از آدنوم‌های تک‌گیر پاراتیروئید، هر دو آلل لوکوس *MEN 1* بر روی کروموزوم ۱۱، به شکل سوماتیک حذف شده‌اند؛ این مسأله بر این دلالت می‌کند که همان نقص مسئول در *MEN 1*، می‌تواند باعث بیماری تک‌گیر نیز

رتینوبلاستوم شناخته شده بود، ولی بعداً در نئوپلازی‌های دیگری نیز دخیل شناخته شد (از جمله در کارسینوم پاراتیروئید). در مطالعات اولیه، حذف‌های آلی در ژن *Rb* در بسیاری از کارسینوم‌های پاراتیروئید و همچنین کاهش یا فقدان بروز پروتئین *Rb* مشاهده شده است. با این حال، از آنجا که غالباً حذف‌های بزرگی در کروموزوم ۱۳ وجود دارد که علاوه بر لکوس *Rb*، بسیاری از ژن‌های دیگر را نیز دربر می‌گیرد (با یافته‌هایی مشابه در بعضی از کارسینوم‌های هیپوفیز)، این امکان وجود دارد که سایر ژن‌های سرکوب کننده تومور در کروموزوم ۱۳، در بروز کارسینوم پاراتیروئید نقش داشته باشند.

مطالعه سرطان‌های پاراتیروئید که در بعضی از بیماران مبتلا به سندرم HPT-JT رخ می‌دهند، به کشف نقش بسیار بزرگتری برای جهش‌های ژن *HRPT2* در اکثر کارسینوم‌های پاراتیروئید (از جمله در موارد تک‌گیر آن) منجر شده است، بدون اینکه ارتباط واضحی با سندرم HPT-JT داشته باشد. جهش‌های ناحیه کد کننده در ۸۰-۷۵٪ از تمام سرطان‌های پاراتیروئید شناسایی شده‌اند، و بر این اساس می‌توان نتیجه گرفت که با اضافه کردن جهش‌های فرضی در نواحی غیر کد کننده، این نقص ژنتیکی اساساً می‌تواند در تمام کارسینوم‌های پاراتیروئید دیده شود. نکته بسیار مهم، کشف این حقیقت است که در بعضی از سرطان‌های تک‌گیر پاراتیروئید، جهش‌های رده زایا مشاهده شده‌اند؛ این کشف، به نوبه خود، به بررسی دقیق خانواده‌های این بیماران، و اندیکاسیون بالینی جدیدی برای آزمایش ژنتیکی در این شرایط منجر شده است.

مشاهده هیپرکالسمی در اعضای خانواده (که جهش‌های رده زایا نیز در آنها وجود دارد)، می‌تواند به کشف تومورهای پیش‌بدخیم پاراتیروئید در حین جراحی پاراتیروئید منجر شود. در مجموع به نظر می‌رسد که علاوه بر ژن‌های *Rb* و *HRPT2*، عوامل متعددی در سرطان پاراتیروئید نقش دارند، هرچند که جهش ژن *HRPT2* ثابت‌ترین ناهنجاری در این میان است. ژن *RET* یک گیرنده نوع تیروزین کیناز را کدگذاری می‌کند؛ جهش‌های اختصاصی ارثی در رده زایا، سبب فعال شدن سرشتی این گیرنده می‌شوند، که بر این اساس می‌توان شکل اتوزوم غالب انتقال و شروع نسبتاً زود هنگام نئوپلازی‌ها را توجیه کرد. در سندرم MEN2،

کروموزوم ۱۱pXp که در بیماران مبتلا به هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه و نارسایی کلیوی با پیشروی به سوی هیپرپاراتیروئیدیسم «ثالثیه» دیده می‌شود و امروزه مشخص شد، با تکثیر بیش از حد تک‌دومانی در غددی که از قبل دچار هیپرپلازی شده‌اند، ارتباط دارد.

الگوی پیچیده‌تری که هنوز به طور کامل شناخته نشده است، به نقایص ژنتیکی و کارسینوم غدد پاراتیروئید مربوط می‌شود. به نظر می‌رسد که این الگو ناشی از فقدان دو آلی نسخه دارای عملکرد ژن *HRPT2* (یا CDC73) باشد، که ابتدا به عنوان علت سندرم HPT-JT شناسایی شد. چند جهش غیرفعال کننده در *HRPT2* (که بر روی کروموزوم 31-1q21 واقع شده)، شناسایی شده‌اند؛ این ژن یک پروتئین ۵۳۱ اسید آمینه‌ای به نام پارافیریومین را کدگذاری می‌کند. به نظر می‌رسد جهش‌های ژنتیکی مسئول در *HRPT2*، برای بروز بدخیمی‌های پاراتیروئید، لازمند، ولی کافی نیستند.

به طور کلی، شناسایی دیگر نقایص ژنتیکی در این سندرم‌های مربوط به تومور پاراتیروئید، و تفاوت‌هایی که در بروز / نفوذ فنوتیپی آنها دیده می‌شود، حاکی از تعدد عوامل ژنتیکی دخیل در بروز آنها است. با این حال، توانایی کشف عوامل ژنتیکی اصلی، تا حد زیادی به درمان آگاهانه‌تر اعضای خانواده بیماران شناخته شده مبتلا به سندرم‌های ارثی، نظیر MEN1، MEN2، و HPT-JT، کمک کرده است.

یکی از نتایج مهم حاصل از مطالعات مربوط به خاستگاه ژنتیکی کارسینوم پاراتیروئید، درک این مسئله است که این جهش‌ها، نسبت به آنچه که به بزرگ‌شدگی‌های خوش‌خیم غده مربوط می‌شود، مسیر متفاوتی را درگیر می‌کنند. برخلاف پاتوژنز تغییرات ژنتیکی در سرطان کولون، که ضایعات مربوطه، از آدنوم‌های خوش‌خیم شکل می‌گیرند و با بروز تغییرات ژنتیکی پیش‌رونده، به بیماری بدخیم تبدیل می‌شوند، تغییراتی که معمولاً در اکثر سرطان‌های پاراتیروئید دیده می‌شوند (جهش‌های *HRPT2*)، در آدنوم‌های تک‌گیر پاراتیروئید به ندرت دیده می‌شوند.

ناهنجاری‌های ژن *Rb* اولین ناهنجاری‌هایی بودند که در سرطان پاراتیروئید دیده شدند. ژن *Rb* یک ژن سرکوبگر تومور واقع بر کروموزوم ۱۳q۱۴ است، که ابتدا ارتباط آن با

باعث احتباس فسفات شود.

تظاهر مشخص استخوانی هیپرپاراتیروئیدیسم، اوستیت فیروزا کیستیکا<sup>۱</sup> است که در مطالعات ۵۰ سال پیش در ۱۰ تا ۲۵٪ از بیماران گزارش می‌شد. از لحاظ بافت‌شناختی، تظاهرات پاتونومونیک بیماری شامل افزایش استئوکلاست‌های چند هسته‌ای غول پیکر در بخش‌های مژرس سطح استخوان (لاکونا Howship) و جایگزین شدن سلول‌های طبیعی و اجزاء مغز استخوان با بافت فیبرو است. تغییرات مشاهده شده با اشعه X شامل جذب کلافه‌های استخوانی بندهای انگشتان و جایگزین شدن حاشیه خارجی معمولاً واضح قشر استخوان‌های انگشتان با یک لبه نامنظم است (جذب زیر ضریح). در سال‌های اخیر، اوستیت فیروزا کیستیکا در هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه بسیار نادر بوده است، که شاید به علت تشخیص زود هنگام بیماری باشد.

سنجش میزان جذب استخوان با استفاده از اشعه X دارای انرژی دوگانه<sup>۲</sup> (DEXA) که در ستون مهره‌ها انجام می‌گیرد، میزان تخمینی و کمی (و قابل تکرار) از تراکم استخوانی ستون مهره‌ها را در اختیار می‌گذارد که دامنه تغییر آن، تنها در حد چند درصد است. به همین شکل، تراکم استخوان در اندام‌ها را می‌توان بوسیله تراکم‌سنجی هیپ یا دیستال رادیوس، در محلی که عمدتاً از استخوان قشری تشکیل شده است، اندازه‌گیری کرد. CT روش بسیار حساسی برای تخمین تراکم استخوان در ستون مهره‌ها است، ولی قابلیت تکرار CT استاندارد، حداکثر ۵٪ است. روش‌های جدیدتر CT (مارپیچی، CT «انتهایی» یا «extreme») قابلیت تکرار بیشتری دارند، ولی در حال حاضر فقط در تعداد معدودی از مراکز پزشکی وجود دارند. تراکم استخوان قشری کاسته می‌شود درحالی‌که به‌خصوص در ستون مهره‌ها، تراکم استخوان اسفنجی نسبتاً حفظ می‌شود. در بیماران علامت‌دار، نقص عملکرد سیستم اعصاب مرکزی، اعصاب محیطی و عضله، دستگاه گوارش و مفاصل نیز اتفاق می‌افتد. گزارش شده که ممکن است تظاهرات عصبی روانی شدید با پاراتیروئیدکتومی برطرف شوند. تظاهرات عصبی عضلانی (در صورت وجود) می‌تواند شامل ضعف عضلات پروگزیمال،

پروتوانکوزن RET ممکن است مسئول بروز زودرس‌ترین اختلالی باشد که در این سندرم ظاهر می‌شود، یعنی اختلال پلی‌کلونال (هیپرپلازی سلول C، که سپس به رشد مفرط کلونال تغییر پیدا می‌کند؛ یعنی به کارسینوم مدولری، که نقایص ژنتیکی دیگری، که هنوز شناخته نشده‌اند، در بروز آن نقش دارند).

در برخی از آدنوم‌های پاراتیروئید، فعال شدن یک پروتوانکوزن نشان داده شده است (شکل ۳B-۳۴). جابجایی متقابل<sup>۱</sup> که کروموزوم ۱۱ را درگیر می‌کند، شناسایی شده است که موجب قرارگرفتن بخش بالادست پروموتور ژن PTH در کنار یک محصول ژنی به نام PRAD-1 می‌شود. PRAD-1 یک پروتئین سیکلین D را کدگذاری می‌کند که نقشی اساسی در تقسیم سلولی طبیعی ایفا می‌کند. این جابجایی، به اضافه مکانیسم‌های دیگری که به همین اندازه سبب بیان مفرط سیکلین D1 می‌شوند، در ۴۰-۲۰٪ از آدنوم‌های پاراتیروئید یافت می‌شوند.

مطالعه بر روی موش‌های آزمایشگاهی، نقش چند نقص ژنتیکی شناخته شده و مهم را در بیماری پاراتیروئید و سندرم‌های MEN اثبات کرده است. فقدان لکوس ژن MEN1 یا بیان مفرط پروتوانکوزن PRAD-1 یا پروتوانکوزن جهش‌یافته RET، از طریق دستکاری ژنتیکی موش‌ها به ترتیب از نظر زمان بروز تومورهای پاراتیروئید یا کارسینوم مدولری تحلیل شده است.

**علامت‌ها و نشانه‌ها** بسیاری از بیماران مبتلا به هیپرپاراتیروئیدیسم، بدون علامت‌اند. تظاهرات هیپرپاراتیروئیدیسم، عمدتاً کلیه‌ها و سیستم اسکلتی را درگیر می‌کند. قبل از سال ۱۹۷۰ درگیری کلیه به‌صورت رسوب کلسیم در پارانشیم کلیه یا سنگ‌های کلیوی راجعه، در ۶۰ تا ۷۰٪ بیماران دیده می‌شد. به دلیل امکان تشخیص در مراحل ابتدایی‌تر، در بسیاری از مطالعات بزرگ، عوارض کلیوی در کمتر از ۲۰٪ بیماران دیده می‌شود. سنگ‌های کلیوی معمولاً یا از اغزالات کلسیم تشکیل شده یا از فسفات کلسیم. در برخی بیماران، حملات تکرارشونده سنگ کلیه یا شکل‌گیری سنگ‌های بزرگ ممکن است منجر به انسداد دستگاه ادراری، عفونت و ازدست‌رفتن عملکرد کلیوی شود. نفروکلسینوز نیز ممکن است عملکرد کلیوی را کاهش داده،

1- reciprocal

2- osteitis fibrosa cystica

3- Dual-energy X-ray absorptiometry

دستورالعمل‌های جراحی  
پاراتیروئید در پرکاری اولیه و  
بدون علامت پاراتیروئید

جدول ۲-۴۲۴

دستورالعمل	متغیر اندازه‌گیری شده
کلسیم سرم (بالا تر از حداکثر)	محدوده طبیعی)
کلسیم ادرار ۲۴ ساعته	کلسیم ادرار ۲۴ ساعته
پاکسازی کراتینین (محاسبه شده) <sup>a</sup>	اگر $60 \text{ mL/min}$
تراکم مواد معدنی استخوان	t-score کمتر از -۲/۵
سن	در هر یک از سه محل <sup>b</sup>
	$< 50$

a. پاکسازی کراتینین که توسط معادله کاکروفت - گلت یا معادله تنظیم رژیم در بیماری کلیوی (MDRD) محاسبه شده است.

b. ستون فقرات، نواحی دیستال رادیوس، هیپ.

دستورالعمل‌های پایش بیماران  
مبتلا به پرکاری اولیه و بدون  
علامت پاراتیروئید

جدول ۳-۴۲۴

دستورالعمل	متغیر اندازه‌گیری شده
کلسیم سرم	کلسیم سرم
کلسیم ادرار ۲۴ ساعته	کلسیم ادرار ۲۴ ساعته
پاکسازی کراتینین	پاکسازی کراتینین
کراتینین سرم <sup>a</sup>	کراتینین سرم <sup>a</sup>
تراکم استخوان	تراکم استخوان
سالی یکبار (در سه محل)	سالی یکبار (در سه محل)

a. اندازه‌گیری میزان پاکسازی کراتینین با معادله Gault-Cockcroft یا معادله MDRD.

خستگی‌پذیری سریع و آتروفی عضلات بوده و این علائم ممکن است آنقدر شدید باشند که یک اختلال اولیهٔ عصبی عضلانی را پیشنهاد کنند. وجه افتراق این دو حالت، پسرقت کامل بیماری عصبی عضلانی بعد از تصحیح هیپوپاراتیروئیدسم از طریق جراحی است.

تظاهرات گوارشی گاه بی‌سروصدا هستند و شامل شکایات شکمی مبهم و اختلالات معده و پانکراس هستند، ولی باز هم رابطهٔ علت و معلولی مشخص نیست. در بیماران مبتلا به هیپوپاراتیروئیدسم در زمینهٔ MEN1، ممکن است زخم دوازدهه از تومورهای پانکراس همراه که مقادیر زیادی گاسترین ترشح می‌کنند (سندرم زولینگر الیسون) ناشی شود. پانکراتیت در ارتباط با هیپوپاراتیروئیدسم گزارش شده اما میزان بروز و مکانیسم آن معلوم نشده است.

در سال‌های اخیر، توجه زیادی به تظاهرات و راهکارهای درمان بهینه برای موارد بدون علامت هیپوپاراتیروئیدی معطوف شده است. این نوع از بیماری، اکنون به شایع‌ترین شکل هیپوپاراتیروئیدی تبدیل گشته است. هیپوپاراتیروئیدی اولیه بدون علامت به صورت هیپوپاراتیروئیدی اثبات شده از نظر بیوشیمیایی (سطح بالای PTH یا به طور نامناسب طبیعی علی‌رغم وجود هیپوکلسمی) در نبود علائم و نشانه‌های معمول هیپوپاراتیروئیدی شدید (مانند بیماری کلیوی یا استخوانی) تعریف می‌شود.

طی دو دهه گذشته، سه کنفرانس دربارهٔ این موضوع در ایالات متحده برگزار شده است که آخرین آنها در سال ۲۰۰۸ بود. عناوین منتشر شده در این کنفرانس‌ها عبارت‌اند از: بحث دربارهٔ تظاهرات مبهم‌تر این بیماری، سیر طبیعی آن (بدون پاراتیروئیدکتومی)، و راهکارهایی هم برای اندیکاسیون جراحی و هم پیگیری طبی در بیمارانی که جراحی نمی‌شوند.

موارد ایجادکننده نگرانی عبارت‌اند از: احتمال بروز عوارض قلبی - عروقی، وجود علائم مبهم عصبی - روانی، و سلامتی درازمدت اسکلت بدن در بیمارانی که تحت جراحی قرار نمی‌گیرند. توافق عمومی اکنون بر این است که پایش طبی به جای درمان جراحی هیپوپاراتیروئیدی ممکن است در برخی بیماران معقول باشد. براساس توصیه‌های کنونی، بیمارانی که براساس معیارهای اختصاصی بیماری خفیفی

دارند (جدول ۲-۴۲۴) را می‌توان براساس رهنمودهای درمان به صورت ایمن پیگیری کرد (جدول ۳-۴۲۴). با این حال، تردیدهایی در مورد تظاهرات مبهم این بیماری و در نتیجه نیاز به انجام جراحی در اکثر بیماران بروز کرده است. اکنون شواهدی از کاهش تراکم معدنی استخوان (بیشتر از ۸ سال) پس از یک دهه ثبات نسبی آن مشاهده شده است. نگرانی‌هایی اکنون در مورد نقش قابل توجه این کاهش تراکم



سرم معمولاً پایین است اما ممکن است طبیعی نیز باشد، به خصوص در صورتی که نارسایی کلیوی ایجاد شده باشد.

با شناخت بیشتر متابولیسم PTH (مطالب قبلی) تغییراتی در روش اندازه گیری PTH با هدف بهبود کاربرد این روش‌ها به عمل آمده است. روش‌های اندازه گیری نسل اول براساس جابجایی PTH نشاندار با ماده رادیواکتیو از آنتی‌بادی واکنش‌کننده با PTH (و غالباً با قطعات PTH) عمل می‌کردند. روش‌های ایمنولوژیک مبتنی بر دو آنتی‌بادی (روش‌های ایمنومتریکی) کارایی تشخیصی بسیار بالاتری دارند چون قطعات غیرفعال از نظر بیولوژیک که در گردش خون وجود دارند و توسط روش‌های نسل اول شناسایی می‌شوند، در این تست‌ها تداخل ایجاد نمی‌کنند. در این روش‌ها، یک آنتی‌بادی معمولاً با قطعه انتهایی کربوکسیل مولکول PTH کامل واکنش می‌کند و به هورمون متصل می‌شود و آنتی‌بادی دوم که به وسیله آنزیم یا ماده رادیواکتیو نشاندار شده است، با قطعه انتهایی آمینو مولکول PTH واکنش می‌کند. روش‌های اندازه گیری با دو آنتی‌بادی، اکنون به عنوان روش‌های نسل دوم شناخته می‌شوند. پس از آنکه مشخص شد بعضی قطعات بزرگ PTH که تنها فاقد قطعه انتهایی آمینو مولکول PTH هستند، نیز در خون وجود دارند و به طور نادرست به عنوان مولکول PTH کامل توسط روش‌های نسل دوم شناسایی می‌شوند، روش‌های اندازه گیری نسل سوم در بعضی از مراکز و آزمایشگاه‌ها جایگزین روش‌های نسل دوم شدند. در روش‌های اندازه گیری نسل سوم، با استفاده از نوعی آنتی‌بادی که به ایپی‌توپ انتهایی آمینو مولکول PTH متصل می‌شود، این قطعات فاقد قطعه انتهایی آمینو اندازه گیری نمی‌شوند. این روش‌های اندازه گیری نسل سوم ممکن است برای تحقیقات بالینی مثلاً طی درمان بیماری کلیوی مزمن مفید باشند اما توافق عمومی بر این است که روش‌های نسل دوم یا سوم در تشخیص هیپوپاراتیروئیدی اولیه و برای تشخیص بیماری ناشی از بازگردش بالای استخوان در بیماری مزمن کلیوی مفید هستند.

بسیاری از آزمون‌های انجام شده بر پایه پاسخ کلیه نسبت به افزایش PTH (تصفیه کلیوی کلسیم و فسفات؛ فسفات، کلرید و منیزیم خون؛ AMP حلقوی ادراری یا

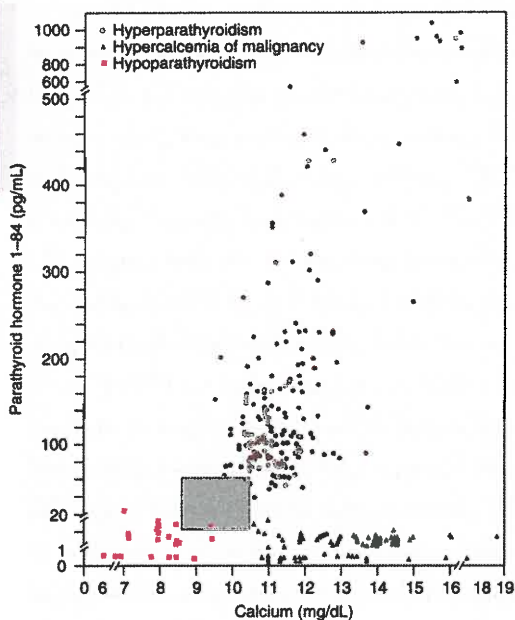
معدنی استخوان در بیماران جراحی نشده، در افزایش خطر شکستگی‌های وابسته به سن (استئوپروز) بروز کرده است. در یک مطالعه، بهبود قابل توجه و مداوم تراکم معدنی استخوان پس از پاراتیروئیدکتومی موفق مشاهده شده است که دوباره مزایای انجام جراحی را مطرح نموده است. با این حال، در سایر مطالعات تصادفی شده، فواید عمده‌ای پس از جراحی گزارش نشده است.

بیماری‌های قلبی - عروقی از جمله هیپرتروفی بطن چپ، اختلالات عملکرد قلب و اختلال عملکرد اندوتلیال در بیماران اروپایی مبتلا به بیماری شدید و علامت‌دار، پس از جراحی برگشت‌پذیر گزارش شده است، که باعث شد بررسی‌های متعددی در مورد این ویژگی‌های قلبی عروقی در بیماران مبتلا به بیماری خفیف‌تر انجام گیرد. گزارشاتی از اختلالات عملکرد اندوتلیال در بیماران مبتلا به هیپوپاراتیروئیدی خفیف و بدون علامت وجود دارد اما هیئت متخصصین جهت نتیجه گیری از این گزارشات، به ویژه در مورد قابل برگشت بودن این اختلالات با انجام جراحی به مشاهدات بیشتری نیاز دارد.

یک مسئله مورد توجه و تا حدودی بحث برانگیز، ارزیابی وضعیت عصبی - روانی و کیفیت زندگی (QOL) مرتبط با وضعیت سلامتی در بیماران مبتلا به هیپوپاراتیروئیدی، قبل از جراحی و پس از انجام پاراتیروئیدکتومی است. در چندین مطالعه مشاهده‌ای، بهبود قابل توجه علائم بیماران پس از انجام جراحی مشاهده شده است. با این حال مطالعات تصادفی شده درباره جراحی در برابر مطالعات مشاهده‌ای (به ویژه در مورد فواید جراحی) نتایج قطعی به همراه نداشته‌اند. در اکثر مطالعات، همراهی هیپوپاراتیروئیدی با افزایش علائم عصبی - روانی گزارش شده است، به طوری که این موضوع هنوز موضوعی قابل توجه در تصمیم‌گیری درباره اثرات جراحی در این بیماری محسوب می‌شود.

## تشخیص

تشخیص نوعاً با نشان دادن افزایش سطح PTH دارای واکنش ایمنی در بیماری که هیپرکلسمی بدون علامت دارد (قسمت «تشخیص افتراقی و آزمون‌های اختصاصی» در پایین ملاحظه شود)، مسجل می‌شود. فسفات



**شکل ۴-۴۲۴ سطوح PTH دارای واکنش ایمنی شناسایی**  
 شده در بیماران مبتلا به هیپوپاراتیروئیدیسم اولیه، هیپرکلسمی ناشی از بدخیمی و هیپوپاراتیروئیدیسم. ناحیه<sup>۱</sup> قرار گرفته در مربع، محدوده بالایی و طبیعی کلسیم خون و/یا PTH دارای واکنش ایمنی را نشان می‌دهد.

اندکی نیز وجود دارد که بر طبق آن باید هر چهار غده کاوش شده، در نهایت بیشتر توده<sup>۱</sup> بافت پاراتیروئید خارج شود. نگرانی که در خصوص روش اول وجود دارد این است که احتمال دارد در صورت مد نظر قرار نگرفتن غده غیرطبیعی دوم، میزان عود هیپوپاراتیروئیدیسم زیاد باشد. رهیافت دوم می‌تواند منجر به جراحی‌های غیرضروری و هیپوپاراتیروئیدیسم به میزان غیرقابل قبولی شود. وقتی غدد طبیعی به همراه یک غده بزرگ شده پیدا می‌شوند، خارج نمودن آدنوم منفرد معمولاً باعث بهبودی کامل یا برطرف شدن علائم بیماری لااقل به مدت چند سال می‌شود؛ مطالعات پیگیری درازمدت برای تعیین میزان واقعی عود محدودند.

کلیوی) در دهه‌های پیشین به کار گرفته می‌شد. این آزمون‌ها میزان اختصاصی بودن پایینی برای هیپوپاراتیروئیدیسم دارند، بنابراین مقرون به صرفه نیستند. در حال حاضر این آزمون‌ها با سنجش PTH از طریق روش‌های ایمونولوژیک، همراه با اندازه‌گیری همزمان کلسیم خون، جایگزین شده‌اند (شکل ۴-۴۲۴).

## درمان هیپوپاراتیروئیدی

برداشتن بافت پاراتیروئید غیرطبیعی با انجام جراحی، درمان قطعی این بیماری است. با این حال، چنان که در مطالب قبلی گفته شد، پایش طبی بدون انجام جراحی هنوز توسط برخی پزشکان و بیماران برای موارد خفیف و بدون علامت بیماری، به ویژه برای بیماران مسن ترجیح داده می‌شود. شواهد به نفع انجام جراحی (در صورت مناسب بودن از نظر پزشکی) به دلیل نگرانی از بروز عوارض اسکلتی، قلبی - عروقی و عصبی - روانی، حتی در موارد هیپوپاراتیروئیدی خفیف، رو به افزایش است.

معمولاً دو روش برای جراحی پاراتیروئید وجود دارد. روش جراحی پاراتیروئیدکتومی مرسوم، عبارت بود از بازکردن گردن به روش جراحی تحت بیهوشی عمومی؛ این روش در بسیاری مراکز (در صورت امکان) با یک روش سربایی توأم با بیحسی موضعی، به نام پاراتیروئیدکتومی با تهاجم اندک<sup>۱</sup> جایگزین شده است.

کاوش پاراتیروئید از طریق جراحی دشوار است و باید توسط یک جراح مجرب انجام شود. برخی ویژگی‌های ظاهری غدد پاراتیروئید، به پیش‌گویی آسیب‌شناسی کمک می‌کند (مثل چندین غده غیرطبیعی در موارد خانوادگی). با وجود این بعضی تصمیمات حیاتی مربوط به درمان را فقط در طی عمل جراحی می‌توان اتخاذ نمود.

یکی از روش‌های جراحی مرسوم، هنوز بر این دیدگاه استوار است که نوعاً فقط یک غده (آدنوم) غیرطبیعی است. اگر یک غده بزرگ شده مشاهده شود، باید غده طبیعی جستجو شود. از این دیدگاه، اگر بیوپسی غده دوم که از نظر اندازه طبیعی است، طبیعی بودن بافت‌شناسی (و عملکرد فرضی) آن را تأیید کند، نیاز به کاوش، بیوپسی یا برداشت جراحی بیشتر نیست. در سر دیگر طیف، نظرات

را در عضلات ساعد توصیه می‌کنند، چون معتقدند که در صورت عود بیش‌فعالی در غده کاشته شده، خارج کردن این غده نابه‌جا به روش جراحی در ساعد ساده‌تر است.

در گروه اندکی از بیماران، در صورتی که غدد پاراتیروئید غیرطبیعی در گردن یافت نشود، باید در مورد کاوش بیشتر تصمیم گرفته شود. موارد مستدلی از وجود پنج یا شش غده پاراتیروئید و آدنوم‌هایی با محل غیرمعمول مثل مدیاستینوم، گزارش شده است.

وقتی کاوش ثانویه پاراتیروئید لازم می‌شود، روش‌هایی با حداقل خاصیت تهاجمی برای تعیین محل قبل از جراحی، مثل سونوگرافی، CT اسکن و اسکن ایزوتوپ، باید با نمونه‌گیری وریدی و/یا انجام آرتروگرافی انتخابی دیجیتال در یکی از مراکز تخصصی همراه شود. پایش سطوح PTH در هنگام عمل به روش سنجش سریع ایمونولوژیک PTH ممکن است در هدایت جراحی مفید باشد. در یک مرکز، از طریق آمبولیزاسیون انتخابی یا تزریق مقادیر زیاد مواد حاجب به داخل جریان خون شریان انتهایی تغذیه‌کننده تومور پاراتیروئید، بهبودی کامل طولانی‌مدت حاصل شده است.

کاهش سطح کلسیم سرم در طی ۲۴ ساعت بعد از جراحی موفق، اتفاق می‌افتد. معمولاً کلسیم خون به مدت ۳ تا ۵ روز به میزان پایین طبیعی می‌رسد تا بافت پاراتیروئیدی باقی مانده، ترشح کامل هورمون را مجدداً آغاز کند. هیپوکلسمی حاد بعد از عمل فقط در صورتی محتمل است که یا کمبود شدید مواد معدنی استخوان وجود داشته باشد یا در طی عمل جراحی، به تمام غدد سالم آسیب وارد شود. در کل، افراد مبتلا به بیماری بدون عارضه‌ای مثل یک آدنوم منفرد (شامل اکثریت بیماران) که بیماری علامت‌دار استخوانی یا کمبود عمده‌ای از لحاظ املاح استخوانی نداشته، ویتامین D و منیزیم کافی دارند، و عملکرد کلیوی و گوارشی مناسب دارند، مشکلات کمی خواهند داشت. با توجه به رویکرد جراحی، میزان شدت هیپوکلسمی بعد از عمل تغییر می‌کند. اگر همه غدد بیوپسی شوند، ممکن است هیپوکلسمی به‌طور موقت علامت‌دار شده، بیشتر طول بکشد. بعد از انجام کاوش‌های ثانویه

به تازگی تجارب فزاینده‌ای در زمینه راهکارهای جدید جراحی به دست آمده است که خاصیت تهاجمی اندکی دارند و با روش‌های پیشرفته تعیین محل قبل از جراحی و پایش حین جراحی از طریق سنجش PTH هدایت می‌شوند. اسکن قبل از جراحی سستامیبی  $^{99m}\text{Tc}$  با توموگرافی کامپیوتری گسیل فوتون منفرد  $^2$  (SPECT) برای پیش‌بینی محل یک غده غیرطبیعی و نمونه‌گیری حین جراحی از PTH، قبل و به فواصل ۵ دقیقه‌ای پس از خارج کردن یک آدنوم مشکوک برای اثبات افت سریع ( $< 50\%$ ) PTH به سطح طبیعی، مورد استفاده قرار می‌گیرند. در مراکز متعدد، به کارگیری ترکیبی از تصویربرداری سستامیبی قبل از عمل، بی‌حسی از طریق بلوک گردنی، شکاف‌های کوچک جراحی و سنجش PTH در هنگام عمل، باعث موفقیت در انجام جراحی به‌صورت سرپایی شده است. این روش در مقایسه با روش بیهوشی کامل و جراحی‌های وسیع‌تر گردن، به وضوح مقرون به صرفه‌تر است. کاربرد این رویکردهای با تهاجم حداقل، نیاز به قضاوت بالینی دارد تا بیمارانی انتخاب شوند که احتمال بیماری چندین غده در آنها وجود نداشته باشد (مثل MEN یا هیپرپاراتیروئیدسم ثانویه). مقبولیت روزافزون این تکنیک و سهولت نسبی آن برای بیماران، آستانه جراحی را پایین آورده است.

هیپرکلسمی شدید، سرخی است که قبل از جراحی، احتمال کارسینوم پاراتیروئید را مطرح می‌کند. در این قبیل موارد، هنگام تجسس گردن، باید بافت را به میزان وسیعی برداشت؛ باید مراقب بود تا کپسول تومور پاره نشده و سلول‌های توموری به صورت موضعی پراکنده نشوند.

هیپرپلازی چندگانه غدد [پاراتیروئید]، همانطور که در موارد خانوادگی نیز پیش‌بینی شد، پرسش‌های مشکل‌تری را در خصوص انتخاب درمان به روش جراحی، برمی‌انگیزد. وقتی تشخیص هیپرپلازی به اثبات رسید، باید همه غدد شناسایی شوند. دو روش برای جراحی در نظر گرفته شده است. یکی این است که ۳ غده به طور کامل و چهارمی بطور نا کامل خارج شود. باید مراقب بود تا خون‌رسانی خوبی برای غده باقی‌مانده ایجاد شود. سایر جراحان انجام پاراتیروئیدکتومی کامل به همراه کاشتن فوری بخشی از پاراتیروئید خارج شده و قطعه قطعه شده

عملکرد پاراتیروئید به حد طبیعی داشته باشد. پایش PTH سرم به طور مستمر مقتضی است تا میزان عملکرد پاراتیروئید چنین بیمارانی تخمین زده شود.

ممکن است کمبود منیزیم نیز باعث ایجاد عارضه در مراحل بعد از عمل شود. کمبود منیزیم در ترشح PTH اختلال ایجاد می‌کند، پس در هر زمانی که هیپومنیزمی مشاهده شود، باید تصحیح گردد. جایگزینی منیزیم از راه خوراکی می‌تواند مؤثر باشد (مثل  $MgCl_2$ ,  $MgOH_2$ )، ولی اگر به دلیل پایین بودن سطح منیزیم خون، شک به کمبود منیزیم وجود داشته باشد، معمولاً از جایگزینی تزریقی استفاده می‌کنند تا بهبودی پس از جراحی تضمین شود. از آنجایی که اثرات سرکوب گرانة منیزیم بر روی عملکرد اعصاب مرکزی و محیطی، در سطوح  $> 2 \text{ mmol/L}$  (محدوده طبیعی ۰٫۸ تا  $1,2 \text{ mmol/L}$ ) اتفاق نمی‌افتد، می‌توان به سرعت منیزیم را از راه تزریقی جایگزین کرد. در صورت هیپومنیزمی شدید دوز تجمعی در حد ۰٫۵ تا  $1 \text{ mmol}$  به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن، قابل تجویز است. با وجود این، اغلب دوز کلی ۲۰ تا  $40 \text{ mmol}$  کافی است.

### درمان طبی

راهکارهای توصیه شده برای انجام جراحی در موارد مناسب (جدول ۲-۴۲۴)، همچنین برای پایش بیماران مبتلا به هیپوپاراتیروئیدی بدون علامت که برای انجام پاراتیروئیدکتومی انتخاب نشده‌اند (جدول ۳-۴۲۴)، تغییرات ایجاد شده از زمان اولین کنفرانس درباره این موضوع در سال ۱۹۹۰ را نشان می‌دهند. پایش طبی به جای درمان جراحی هنوز قابل قبول است، اما واضح است که به دلایلی که گفته شد درمان جراحی، گزینه‌ای است که بیشتر توصیه می‌شود. رهنمودهای سخت‌گیرانه‌ای که درمان جراحی را ارجحیت می‌دهند، عبارت‌اند از: پایین آوردن سطح توصیه شده برای افزایش کلسیم سرم، توجه دقیق‌تر به سلامت اسکلت بدن از طریق معیار قراردادن حداکثر توده اسکلتی پایه (امتیاز T) به جای تراکم استخوانی تصحیح شده برای سن (امتیاز Z)، و همچنین وجود هرگونه شکستگی ناشی از شکنندگی<sup>۳</sup>. تغییرات

پاراتیروئید، احتمال هیپوکلسمی علامت‌دار بیشتر است، به خصوص زمانی که بافت پاراتیروئیدی طبیعی در عمل اول خارج شود و دستکاری و/یا بیوپسی به عمل آمده از غدد طبیعی باقی مانده، برای تشخیص آدنوم فراموش شده وسیع‌تر از حد معمول باشد.

در بیماران مبتلا به هیپوپاراتیروئیدیسم به سبب افزایش سطح  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  ناشی از افزایش ترشح PTH جذب روده‌ای کلسیم کافی و کارآمد است. پس از بروز هیپوکلسمی که نشانه موفقیت جراحی است، بیماران می‌توانند کلسیم بالایی در رژیم غذایی یا به صورت مکمل‌های خوراکی دریافت کنند. با وجود هیپوکلسمی خفیف، بیشتر بیماران نیاز به درمان تزریقی ندارند. اگر کلسیم سرم تا  $> 2 \text{ mmol/L}$  ( $8 \text{ mg/dL}$ ) کاهش یافته، و اگر سطح فسفات به طور همزمان افزایش یابد، احتمال اینکه جراحی باعث هیپوپاراتیروئیدیسم شده باشد، باید در نظر گرفته شود. در صورت وجود هیپوکلسمی غیرمنتظره، باید وجود همزمان هیپومنیزمی نیز بررسی شود چرا که می‌تواند در ترشح PTH تداخل کرده، باعث هیپوپاراتیروئیدیسم عملکردی شود (فصل ۴۲۳).

نشانه‌ها و علائم هیپوکلسمی عبارت‌اند از: پرش عضلات، احساس فراگیر اضطراب، و نشانه‌های مثبت شوستک<sup>۱</sup> و تروسو<sup>۲</sup> همراه با سطح کلسیم سرم همواره کمتر از  $2 \text{ mmol/L}$  ( $8 \text{ mg/dL}$ ). تجویز کلسیم تزریقی به میزان کم، باید زمانی در نظر گرفته شود که هیپوکلسمی علامت‌دار شود. سرعت و مدت درمان وریدی براساس شدت علائم و پاسخ کلسیم سرم به درمان تعیین می‌شود. تزریق ۰٫۵ تا  $2 \text{ mg/kg/h}$  یا ۳۰ تا  $100 \text{ mL/h}$  از محلول  $1 \text{ mg/mL}$ ، معمولاً برای بهبود علائم کافی است. معمولاً درمان تزریقی فقط برای چند روز مورد نیاز است. اگر علائم بدتر شود یا نیاز به بیش از ۲ تا ۳ روز درمان تزریقی باشد، باید درمان با آنالوگ ویتامین D و/یا کلسیم خوراکی (۲ تا  $4 \text{ g/d}$ ) آغاز شود (مطالب بعدی ملاحظه شود). استفاده از کلسی تریول (دوزهای ۰٫۵ تا  $1 \mu\text{g/d}$ ) مقرون به صرفه است چرا که شروع اثر و خاتمه عمل آن پس از توقف تجویز، در مقایسه با سایر اشکال ویتامین D سریع است. افزایش کلسیم خون بعد از گذشت چندین ماه از جایگزینی ویتامین D، ممکن است دلالت بر بازگشت

1- Chvostek

2- Trousseau

3- fragility fracture



کلسیم، به سمت راست شود، یعنی برای کاهش ترشح PTH، سطوح بالاتر کلسیم مورد نیاز است، که احتمالاً از طریق عمل بر حسگرهای کلسیم ایفای نقش می‌کند (مطالب بعدی ملاحظه شود). این اثر می‌تواند باعث افزایش سطح PTH و در نتیجه موجب هیپرکلسمی در افرادی که از سایر جهات طبیعی هستند، شود. خوشبختانه معمولاً داروهای جایگزینی برای درمان بیماری‌های روانی زمینه‌ای وجود دارد. جراحی پاراتیروئید نباید توصیه شود مگر اینکه بعد از قطع لیتیم، همچنان هیپرکلسمی و PTH بالا وجود داشته باشد.

### اختلالات ژنتیکی مسبب سندرم‌های مشابه هیپرپاراتیروئیدی

**هیپرکلسمی هیپوکلسیوریک خانوادگی<sup>۲</sup> FHH**  
(هیپرکلسمی خوش خیم خانوادگی نیز خوانده می‌شود) به صورت صفت اتوزومال غالب به ارث می‌رسد. افراد مبتلا به علت هیپرکلسمی بدون علامت کشف می‌شوند. اکثر موارد FHH (FHH1) به علت ایجاد یک جهش غیرفعال کننده در آل منفرد گیرنده حسگر کلسیم (CaSR) (به مطالب بعدی مراجعه کنید)، موجب ترشح طبیعی یا بیش از حد PTH به صورت نامتناسب [با سطح کلسیم] می‌شود درحالی‌که یک اختلال هیپرکلسیمی دیگر به نام بیماری Jansen که بسیار نادر است، ناشی از فعال بودن سرشتی گیرنده‌های PTHrP/PTH در بافت‌های هدف است. با این وجود، هیچکدام از این دو بیماری (FHH1, Tansen)، اختلال در رشد غدد پاراتیروئید نیستند. سایر اشکال FHH توسط جهش‌های هتروزیگوت در *GN11* (کدکننده G11)، یکی از پروتئین‌های پیام‌رسان در پایین دست آشکار CaSR (FHH2) یا توسط جهش در *AP2S1* (FHH3) ایجاد می‌شوند.

پاتوفیزیولوژی FHH1 اکنون شناخته شده است. نقص اولیه، درک اشتباه میزان کلسیم خون توسط غده پاراتیروئید و لوله‌های کلیوی است که باعث ترشح نامتناسب PTH و بازجذب بیش از حد کلسیم در لوله‌های کلیوی دیستال می‌شود. گیرنده حسگر کلسیم، عضوی از سومین خانواده GPCR است (نوع C یا III). پاسخ گیرنده به افزایش

دیگری که در دو رهنمود ارائه شده مشاهده می‌شوند (جدول ۲-۴۲۴ و ۳-۴۲۴) تجربیات و موارد عملی به دست آمده مانند دشواری جمع‌آوری ادرار را نشان می‌دهند. علی‌رغم مفید بودن این رهنمودها، اهمیت قضاوت انتخاب پزشک و بیمار در مورد همه این توصیه‌ها واضح است.

هنگامی که جراحی انتخاب نمی‌شود یا از لحاظ طبی مناسب نیست، ارزش احتمالی برخی درمان‌های طبی خاص را باید مدنظر قرار داد. هیچ تجربه طولانی مدتی درباره نتایج بالینی خاص، مانند پیشگیری از شکستگی وجود ندارد اما ثابت شده است که بیس‌فسفونات‌ها بدون تغییر کلسیم سرم باعث افزایش قابل توجه تراکم معدنی استخوان می‌شوند (استروژن نیز چنین اثری دارد اما به دلیل اثرات سیستمیک مضر که بر سایر اعضا دارد، مناسب نیست). داروهای تقلیدکننده کلسیم<sup>۱</sup> که ترشح PTH را کاهش می‌دهند، باعث کاهش سطح کلسیم می‌شوند اما بر تراکم معدنی استخوان اثری ندارند.

### سایر علل هیپرکلسمی مرتبط با پاراتیروئید

**درمان با لیتیم** لیتیم که در درمان افسردگی دوقطبی و سایر اختلالات روانی استفاده می‌شود، در تقریباً ۱۰٪ بیماران تحت درمان باعث هیپرکلسمی می‌شود. هیپرکلسمی، وابسته به درمان مستمر با لیتیم است و زمانی که درمان قطع می‌شود، برطرف شده، و با شروع مجدد درمان، مجدداً ایجاد می‌شود. آدنوم‌های پاراتیروئید در بعضی از بیماران هیپرکلسمیک تحت درمان با لیتیم، گزارش شده‌اند و ممکن است نشان دهنده وجود تومور مستقل پاراتیروئید باشند. اثر دائمی لیتیم بر رشد غده پاراتیروئید، مایه نگرانی نیست، چرا که در اغلب بیماران، زمانی که لیتیم متوقف می‌شود، تصحیح کامل هیپرکلسمی مشاهده می‌شود. با وجود این، تحریک طولانی مدت تقسیم سلول پاراتیروئید توسط لیتیم، ممکن است زمینه‌ساز به وجود آمدن آدنوم شود (همانطور که در هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه و نارسایی کلیوی اثبات شده است).

در محیط آزمایشگاه، لیتیم با سطوح درمانی در خون، می‌تواند موجب انحراف منحنی ترشح PTH در پاسخ به

1- calcimimetics

2- familial hypocalciuric hypercalcemia

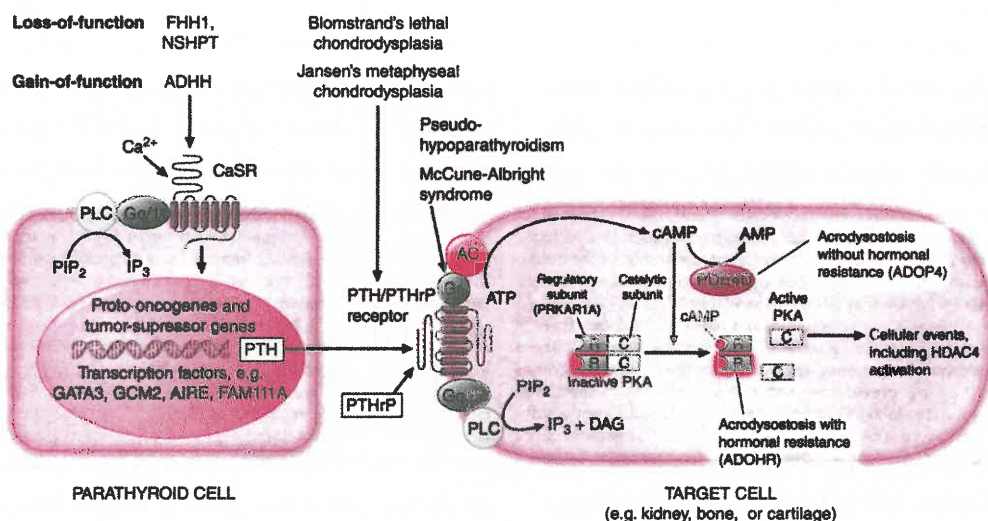
FHH وجود دارد و علائم سایر اختلالات غدد درون ریز دیده نمی‌شود. اغلب بیماران در طی غربالگری خانوادگی و بعد از مشاهده هیپرکلسمی در بیمار سرنمود، شناخته می‌شوند. در بیمارانی که بیشتر سهواً با تشخیص هیپرپاراتیروئیدی اولیه تحت عمل جراحی قرار گرفته‌اند، پاراتیروئید، طبیعی یا نسبتاً هیپرپلاستیک به نظر می‌رسد. جراحی پاراتیروئید مناسب نیست و به نظر می‌رسد با توجه به این که بیمار فاقد علامت است، به درمان‌های طبی نیز برای پایین آوردن سطح کلسیم نیازی نیست. یک استثنای عمده که در آن جراحی پاراتیروئید در این سندرم لازم است حالتی است که معمولاً در ازدواج‌های فامیلی [هم خون] اتفاق می‌افتد (به سبب نادر بودن جهش ژن)، که در آن حالت هوموزیگوت یا وضعیت هتروزیگوت مرکب باعث ازدست رفتن شدید عملکرد CaSR می‌شود. در این وضعیت، هیپرکلسمی شدید نوزادی ایجاد می‌شود که انجام پاراتیروئیدکتومی کامل در آن غیرقابل اجتناب است، البته از داروهای مقلد کلسیم به عنوان درمان موقت استفاده شده است. موارد نادر ولی کاملاً اثبات شده‌ای از هیپرکلسمی هیپوکلسیوریک اکتسابی گزارش شده‌اند که علت آنها، آنتی‌بادی‌های ضد CaSR است. به نظر می‌رسد که این حالت، عارضه اختلال خودایمنی زمینه‌ای باشد و به درمان‌هایی که این اختلال زمینه‌ای را هدف قرار می‌دهند، پاسخ می‌دهد.

**بیماری Jansen** جهش فعال‌کننده در PTH1R (گیرنده PTHrP/PTH) به عنوان مسئول این سندرم نادر اتوزومال غالب شناخته شده است. از آنجایی که جهش موجب فعال شدن سرشتی گیرنده می‌شود، یک نسخه غیرطبیعی از گیرنده جهش یافته، برای ابتلا به بیماری کافی است. این مسئله سبب انتقال بیماری به شکل غالب می‌شود. این اختلال باعث کوتولگی با اندام‌های کوتاه می‌شود که ناشی از تنظیم غیرطبیعی بلوغ کندروسیت‌ها در صفحه رشد استخوان‌هایی است که طی روند استخوانسازي داخل غضروفی تشکیل می‌شوند. در سنین بزرگسالی، اختلالات بسیاری در استخوان وجود دارد، از جمله نواحی متعدد کسیتیک جذب استخوان، مشابه آنچه که در

غلظت کلسیم ECF، مهار ترشح PTH از طریق سیگنال پیامبر ثانویه شامل زیرواحدهای آلفای پروتئین G (یعنی G11 و Gq) است. بنابراین پس‌خوراند منفی جهت تنظیم ترشح PTH فراهم می‌آورد. تعداد زیادی جهش غیرفعال‌کننده مختلف در گیرنده حسگر کلسیم، در بیماران مبتلا به FHH1 مشخص شده است. این جهش‌ها ظرفیت حسگر را برای اتصال به کلسیم کاهش می‌دهند و گیرنده‌های جهش یافته به گونه‌ای فعالیت می‌کنند که گویی سطح کلسیم خون پایین است. بنابراین ترشح بیش از حد PTH از غده‌ای که از همه جهات دیگر طبیعی است، انجام می‌پذیرد. تقریباً دوسوم بیماران مبتلا به FHH، جهش‌هایی در ناحیه کدکننده پروتئین بر روی ژن CaSR دارند. یک‌سوم باقی‌مانده خانواده‌ها نیز ممکن است در بخش پروموتور ژن CaSR جهش‌هایی داشته باشند و یا توسط جهش در سایر ژن‌ها ایجاد شوند.

حتی پیش از مشخص شدن پاتوفیزیولوژی FHH، شواهد کلینیکی فراوانی وجود داشت که این اختلال را از هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه تفکیک می‌کرد؛ این ویژگی‌های بالینی هنوز هم به تشخیص افتراقی کمک می‌کنند. بیماران مبتلا به هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه، با جذب کلیوی کلسیم کمتر از ۹۹٪ دارند، حال آنکه اغلب بیماران مبتلا به FHH با جذب کلسیمی بالای ۹۹٪ دارند. در اغلب موارد، در افراد مبتلا به FHH هیپرکلسمی در نخستین دهه زندگی در افراد مبتلای خانواده مشاهده می‌شود درحالی‌که به ندرت در بیماران مبتلا به هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه یا سندرم‌های MEN که زیر ۱۰ سال سن دارند، هیپرکلسمی ایجاد می‌شود. PTH ممکن است در اشکال مختلف FHH افزایش یافته باشد اما معمولاً طبیعی یا پایین‌تر از حدی است که در بیماران مبتلا به هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه با میزان افزایش کلسیم یکسان، مشاهده می‌شود. جراحی پاراتیروئید، که قبل از شناخته شدن ماهیت این سندرم، در تعداد اندکی از بیماران مبتلا به FHH انجام شده بود، منجر به هیپوپاراتیروئیدیسم دائمی شد؛ اما با وجود این هیپوکلسیوری باقی ماند. این مسأله اثبات‌کننده این است که هیپوکلسیوری وابسته به PTH نیست (در حال حاضر آن را ناشی از CaSR غیرطبیعی در کلیه می‌دانند).

نشانه‌ها یا علائم بالینی اندکی در بیماران مبتلا به



**شکل ۵-۴۴** نشان‌دادن تعدادی از جهش‌های ژنتیکی که با اثر بر سلول‌های پاراتیروئید یا سلول‌های هدف اثر PTH، متابولیسم کلسیم و تغییر می‌دهند. تغییر در تولید PTH توسط سلول‌های پاراتیروئید ممکن است به علت تغییر در پاسخ به کلسیم مایع خارج سلولی رخ دهد که توسط گیرنده حسگر کلسیم (CaSR) شناسایی می‌شود. به علاوه، با تغییر اثر PTH بر گیرنده‌اش (گیرنده PTHrP/PTH) یا پروتئین‌های مسیر انتقال پیام PTH، یعنی پروتئین‌های مانند  $G_{\alpha s}$  که به آدنیلات سیکلاز متصل هستند، اثر PTH (یا PTHrP) در سلول‌های هدف مانند سلول‌های لوله پروگزیمال کلیوی ممکن است تغییر کند [آدنیلات سیکلاز، آنزیم مسؤول تولید cAMP است؛  $G_{q/11}$  نیز نشان داده شده است که از طریق مسیری دیگر که در آن اینوزیتول تری فسفات ( $IP_3$ ) یا دی‌آسیل گلیسرول (DAG) تولید می‌شود، پیام گیرنده را به درون سلول منتقل می‌کند]. جهش‌های هتروزیگوت از دست‌دادن عملکرد در CaSR باعث بروز هیپرکلسمی هیپوکلسیوریک خانوادگی خوش خیم (FBHH)، جهش‌های هوموزیگوت (جهش در هر دو آلل)، و باعث ایجاد هیپرپاراتیروئیدی شدید نوزادی (NSHPT) می‌شود. جهش‌های هتروزیگوت به دست‌آوردن عملکرد باعث بروز هیپوکلسمی هیپرکلسیوریک اتوزوم غالب (ADHH) می‌شود. سایر اختلالات در عملکرد سلول پاراتیروئید که در سطح تنظیم ژنی (انکوژن‌ها یا ژن‌های سرکوب‌کننده تومور) یا فاکتورهای نسخه‌برداری رخ می‌دهند، در مطالب بعدی در متن تشریح شده‌اند. کندرو دیسپلازی کشنده Blomstrand به علت وقوع جهش‌های هوموزیگوت یا هتروزیگوت مرکب به صورت از دست‌دادن عملکرد در گیرنده PTHrP/PTH ایجاد می‌شود و اختلالی کشنده در دوره نوزادی است، در حالی که در هیپوپاراتیروئیدی کاذب، غیرفعال شدن گیرنده در سطح پروتئین‌های G رخ می‌دهد، به ویژه جهش‌هایی که فعالیت  $G_{\alpha s}$  را در کلیه کاهش می‌دهند یا مختل می‌سازند (برای توضیحات بیشتر به متن مراجعه کنید). اگرودیوستوز می‌تواند با مقاومت هورمونی (اگرودیوستوز با مقاومت هورمونی [ADOHR])؛ زیرا واحد تنظیمی جهش‌یافته (PKA) یا بدون مقاومت هورمونی (PDE4D، ADOP4) جهش یافته باشد. سندرم مک‌کیون – آلبرایت و کندرو دیسپلازی متافیزی Jansen به علت وقوع جهش‌های به دست‌آوردن عملکرد در پروتئین  $G_{\alpha q}$  و گیرنده PTHrP/PTH (به ترتیب) ایجاد می‌شوند.

صفحه رشد هدف قرار می‌دهند که چندین ویژگی بالینی بیماری را ایجاد و تقلید می‌کند. برخی از این جهش‌های ژنتیکی در غدد پاراتیروئید یا سلول‌های هدف PTH که بر متابولیسم  $Ca^{2+}$  اثر می‌گذارند، در شکل ۵-۴۲۴ مشاهده می‌شوند.

هیپرپاراتیروئیدیسم شدید دیده می‌شود. هیپرکلسمی و هیپوفسفاتی همراه با سطوح غیرقابل سنجش یا پایین PTH، به‌طور مشخص دیده می‌شوند. بیماری‌زایی این اختلال صفحات رشد در این بیماری با مطالعات ترانس ژنیک تأیید می‌شود. این مطالعات، بیان گیرنده جهش یافته PTH/PTHrP را در لایهٔ کندروسیت‌های در حال تکثیر در

**هیپرکلسمی مرتبط با بدخیمی****سندرم‌های بالینی و مکانیسم‌های هیپرکلسمی**

هیپرکلسمی ناشی از بدخیمی، شایع بوده (در قریب به ۲۰٪ از بیماران سرطانی، به ویژه در انواع خاصی از تومور، از جمله کارسینوم ریه اتفاق می‌افتد)، اغلب شدید است و درمان آن مشکل می‌باشد و در موارد نادری تشخیص آن از هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه مشکل است. با وجودی که در اغلب موارد از لحاظ بالینی بدخیمی مشهود است و یا با توجه به شرح حال طبی به سادگی قابل شناسایی است، گهگاه هیپرکلسمی می‌تواند به سبب یک تومور مخفی ایجاد شود. پیشتر تصور می‌شد که هیپرکلسمی مرتبط با بدخیمی، ناشی از تهاجم موضعی و تخریبی استخوان به وسیله سلول‌های توموری است. بسیاری از موارد در حال حاضر شناخته شده‌اند که در آنها هیپرکلسمی از تولید واسطه‌های خونی تولیدکننده هیپرکلسمی توسط سلول‌های بدخیمی، حاصل می‌شود. PTHrP، عامل خونی مسئول در اغلب موارد تومورهای توپر مولد هیپرکلسمی است.

در پیش‌بینی هیپرکلسمی، ویژگی‌های بافت‌شناختی تومور از میزان گسترش متاستازهای اسکلتی آن با اهمیت‌تر است. کارسینوم سلول کوچک (Oat cell) و آدنوکارسینوم ریه، با وجودی که شایع‌ترین تومورهای ریوی متاستاز دهنده به اسکلت هستند، به‌ندرت باعث هیپرکلسمی می‌شوند. برعکس، در بسیاری از بیماران مبتلا به کارسینوم سلول سنگفرشی ریه، هیپرکلسمی ایجاد می‌شود. مطالعات بافت‌شناختی استخوان در بیماران مبتلا به کارسینوم سلول سنگفرشی یا اپیدرموئید ریه، در بخش‌هایی که توسط تومور مورد تهاجم قرار گرفته به علاوه نواحی به دور مانده از تهاجم آن، نشان می‌دهد که جذب استخوانی افزایش یافته است.

دو مکانیسم اصلی هیپرکلسمی، در هیپرکلسمی ناشی از سرطان دخیل هستند. بسیاری از تومورهای توپر مرتبط با هیپرکلسمی، به‌خصوص تومورهای سلول سنگفرشی و تومورهای کلیوی، PTHrP تولید و ترشح می‌کنند که موجب افزایش جذب استخوان شده، با اعمال اثرات سیستمیک بر دستگاه اسکلتی، موجب هیپرکلسمی می‌شوند. حالت دیگر آن، تهاجم مستقیم به مغز استخوان است که در بدخیمی‌های خونی مثل لوسمی، لنفوم و میلوم متعدد اتفاق می‌افتد. لنفوکین‌ها و سیتوکین‌ها (از جمله PTHrP) توسط

سلول‌هایی که مسئول پاسخ مغز استخوان به تومور هستند، تولید می‌شوند. این ترکیبات از طریق تخریب موضعی استخوان باعث تشدید جذب استخوان می‌شوند. چندین هورمون مختلف، آنالوگ‌های هورمونی، سیتوکین‌ها و عوامل رشد با روش‌های سنجش‌های بالینی، آزمون‌های آزمایشگاهی یا به طریق جداسازی شیمیایی مشخص شده‌اند. در حال حاضر به نظر می‌رسد، عامل ایتولوژیک تولید شده توسط لنفوسیت‌های طبیعی فعال شده و سلول‌های میلوم و لنفوم، که ابتدا به‌عنوان عامل فعال‌کننده استوکلست<sup>۱</sup> خوانده می‌شد، از خود عملکرد بیولوژیک چندین سیتوکین مختلف (احتمالاً شامل اینترلوکین ۱ و لنفوتوکسین یا عامل نکروزکننده تومور [TNF]) را نشان می‌دهد. در بعضی از لنفوم‌ها، مکانیسم سومی وجود دارد که ناشی از افزایش سطح خونی  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  است که توسط لنفوسیت‌های غیرطبیعی تولید می‌شود.

در مکانیسم شایع‌تری که معمولاً هیپرکلسمی هومورال بدخیمی نامیده می‌شود، تومورهای توپر (مخصوصاً سرطان‌های ریه و کلیه) که در آنها متاستازهای استخوانی وجود ندارند، ناچیزاند، یا از لحاظ بالینی قابل شناسایی نیستند، PTHrP ترشح می‌کنند که با روش سنجش ایمنی قابل اندازه‌گیری است. ترشح این عامل شبیه به PTH (PTHrP) توسط تومورها، PTHrP را فعال می‌کند و حالت پاتوفیزیولوژیکی به وجود می‌آورد که بسیار شبیه به هیپرپاراتیروئیدیسم است ولی سطح PTH طبیعی یا کاهش یافته است. تابلوی بالینی، مشابه هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه است (هیپوفسفاتمی به همراه هیپرکلسمی) و برداشتن یا پسرفت تومور اولیه، منجر به ازبین‌رفتن هیپرکلسمی می‌شود.

مانند هیپرپاراتیروئیدیسم، بیماران مبتلا به هیپرکلسمی هومورال ناشی از بدخیمی، افزایش میزان دفع ادراری AMP حلقوی تولیدشده در کلیه، هیپوفسفاتمی و افزایش تصفیه فسفات ادراری دارند. با وجود این، در هیپرکلسمی هومورال ناشی از بدخیمی، PTH دارای واکنش ایمنی، غیرقابل سنجش یا سرکوب شده است، که تشخیص افتراقی را آسان‌تر می‌کند. سایر ویژگی‌های این بیماری با تظاهرات



قابل پیش‌بینی است. در بیماری با نشانه‌هایی ناچیز که به علت هیپرکلسمی ارجاع شده است، در صورت غیرقابل سنجش یا پایین بودن PTH، باید توجه بر روی بدخیمی مخفی متمرکز شود (بجز موارد بسیار نادر هیپرپاراتیروئیدیسم نابجا).

به‌طور معمول، تشخیص هیپرکلسمی سرطانی مشکل نیست چرا که نشانه‌های تومور در زمانی که هیپرکلسمی مشاهده می‌شود، بارز است. البته، ممکن است هیپرکلسمی به‌طور اتفاقی در طی بررسی‌های انجام شده برای بیمار مبتلا به بدخیمی شناخته شده یا مشکوک، مورد توجه قرار گیرد. شک بالینی به اینکه بدخیمی علت هیپرکلسمی است هنگامی به حداکثر می‌رسد که سایر علایم یا نشانه‌های پارانئوپلاستیک مثل کاهش وزن، خستگی، ضعف عضلانی یا بثورات غیرقابل توجیه پوستی، وجود داشته باشد یا علایم اختصاصی یک تومور خاص مشاهده شود. تومورهای سلول سنگفرشی بیش از سایر تومورها با هیپرکلسمی همراه می‌شود، به‌خصوص در تومورهای ریه، کلیه، سر و گردن و دستگاه ادراری تناسلی. بررسی‌های رادیولوژیک می‌تواند در زمانی که شواهد بالینی نامشخص است، بر روی این بخش‌ها متمرکز شود. اسکن استخوانی به وسیله بیس فسفونات نشاندار شده با تکنسیم، برای نشان دادن متاستازهای استئولیتیک مفید بوده، حساسیت آن بالاست ولی میزان اختصاصی بودنش پایین است. نتایج باید توسط روش‌های متداول اشعه X تأیید شود تا مطمئن شویم که نواحی افزایش جذب حتماً ناشی از متاستازهای استئولیتیک باشد. بیوپسی‌های مغز استخوان در بیماران مبتلا به کم‌خونی یا دارای گسترش‌های غیرطبیعی خون محیطی<sup>۲</sup>، مفید است.

### درمان هیپرکلسمی ناشی از بدخیمی

درمان هیپرکلسمی ناشی از بدخیمی در مرحله اول، کنترل تومور است. کاهش توده توموری معمولاً هیپرکلسمی را تصحیح می‌کند. اگر بیماری هیپرکلسمی شدید داشته باشد و هنوز برای درمان از طریق برداشتن تومور، شانس خوبی دارد، در هنگامی که در انتظار نتایج روش قطعی درمانی

مربوط به هیپرپاراتیروئیدیسم حقیقی متفاوت است. عملکردهای بیولوژیک PTH و PTHrP از طریق عمل بر روی گیرنده یکسان صورت می‌پذیرد، ولی تفاوت‌های جزئی در فعال‌سازی گیرنده توسط این دو لیگاند، مسئول بخشی از اختلافات ذکر شده در پاتوفیزیولوژی است که در زمان اضافه بودن هر یک از این دو پپتید رخ می‌دهد. سایر سیتوکین‌های تولید شده توسط بدخیمی، نیز ممکن است مسئول اختلاف‌ها با هیپرپاراتیروئیدیسم در این بیماران باشند. در این بیماران ممکن است سطح  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  پایین یا طبیعی باشد، بر خلاف هیپرپاراتیروئیدیسم حقیقی که سطح  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  در آن افزایش یافته است. در برخی از بیماران مبتلا به هیپرکلسمی هومورال ناشی از بدخیمی، فعالیت جذبی استئوکلاست با پاسخ استئوبلاستیک یا ساخت استخوان همراه نمی‌شود، که دلالت بر مهار همراهی طبیعی بین روندهای ساخت و جذب استخوان دارد.

چندین روش سنجش (آنتی‌بادی منفرد یا دوتایی برای اپی‌توپ‌های مختلف) جهت تشخیص PTHrP، ایجاد شده است. بیشتر داده‌ها نشان می‌دهد که سطح PTHrP گردش خون در افراد طبیعی غیرقابل سنجش (یا پایین) است ولی در اغلب بیماران سرطانی مبتلا به سندرم هیپرکلسمی هومورال و در بارداری (در شیر انسان) میزان آن بالاست. مکانیسم‌های اتیولوژیک در هیپرکلسمی ناشی از سرطان ممکن است در یک بیمار خاص، متعدد باشند. برای مثال، در کارسینوم پستان (با متاستاز به استخوان) و نوع مشخصی از لنفوم/لوسمی سلول T ناشی از ویروس لنفو تروپ I سلول T انسانی، هیپرکلسمی از لیز موضعی و مستقیم استخوان به علاوه مکانیسم هومورال تولید بیش از حد PTHrP حاصل می‌شود. بروز همزمان هیپرپاراتیروئیدی با سندرم هومورال سرطانی، گزارش شده است و موارد نادری از هیپرپاراتیروئیدی نابجا ناشی از آزاد شدن PTH حقیقی به وسیله تومور نیز گزارش شده است.

**مباحث تشخیصی** سطوح PTH اندازه‌گیری شده به روش آنتی‌بادی دوتایی<sup>۱</sup>، در هیپرکلسمی ناشی از تومور یا غیرقابل سنجش یا بی‌نهایت پایین است. این مسأله به علت دخالت عامل دیگری غیر از PTH (هیپرکلسمی، غدد پاراتیروئید طبیعی را سرکوب می‌کند) در ایجاد هیپرکلسمی،

1- double-antibody technique

2- peripheral blood smear

۲۰۰۰ U/d در روز یا حتی بیشتر است.

در مسمومیت با ویتامین D، هیپرکلسمی ناشی از فعالیت بیولوژیک بیش از حد ویتامین است و احتمالاً بیشتر از سطوح بالای  $25(\text{OH})\text{D}$  ناشی می‌شود تا افزایش متابولیت فعال یعنی  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  به تنهایی (سطح  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  ممکن است در مسمومیت ویتامین D، بالا نرود).  $25(\text{OH})\text{D}$  دارای اثرات زیستی قطعی (هرچند اندک) بر روده و استخوان است. تولید  $25(\text{OH})\text{D}$  نسبت به تولید  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ، کمتر تنظیم می‌شود. بنابراین در بیمارانی که میزان زیادی ویتامین D مصرف کرده‌اند، غلظت  $25(\text{OH})\text{D}$  چندین برابر افزایش می‌یابد.

تشخیص با اثبات افزایش سطح  $25(\text{OH})\text{D}$  به بیشتر از  $100\text{ mg/mL}$  تأیید می‌شود. هیپرکلسمی معمولاً با محدود نمودن کلسیم رژیم غذایی و توجه کافی به مصرف مایعات، کنترل می‌شود. این موارد به انضمام قطع مصرف ویتامین D، معمولاً باعث برطرف شدن هیپرکلسمی می‌شود. با وجود این، ویتامین D ذخیره شده در بافت چربی ممکن است زیاد باشد و مسمومیت با ویتامین D تا چندین هفته بعد از قطع مصرف ویتامین D، ادامه یابد. چنین بیمارانی به گلوکوکورتیکوئیدها با دوز  $100\text{ mg/d}$  هیدروکورتیزون یا معادل‌های آن پاسخ می‌دهند و معمولاً در طی چند روز، سطح کلسیم به حد طبیعی بازمی‌گردد. مسمومیت شدید ممکن است نیاز به درمان جدی داشته باشد.

هستیم؛ باید درمان هیپرکلسمی با قدرت انجام شود. اگر هیپرکلسمی در مراحل انتهایی توموری که نسبت به درمان ضد تومور مقاوم است، اتفاق بیافتد، باید درمان هیپرکلسمی با قضاوت و منطق انجام شود چرا که سطوح بالای کلسیم اثرات آرام‌بخش خفیفی دارد. درمان‌های استاندارد هیپرکلسمی (در زیر بحث شده است)، برای بیماران مبتلا به بدخیمی قابل انجام است.

### هیپرکلسمی ناشی از ویتامین D

هیپرکلسمی ناشی از ویتامین D می‌تواند به سبب مصرف خوراکی بیش از حد ویتامین یا متابولیسم غیرطبیعی آن ایجاد شود. متابولیسم غیرطبیعی ویتامین معمولاً در ارتباط با یک اختلال گرانولوماتوز گسترده، حاصل می‌شود. متابولیسم ویتامین D به دقت تنظیم می‌شود، به‌خصوص فعالیت آنزیم  $\alpha 1$  هیدروکسیلاز کلیوی که مسئول تولید  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  است (فصل ۴۲۳). به نظر می‌رسد تنظیم  $\alpha 1$  هیدروکسیلاز و سرکوب پس‌خوراندی طبیعی توسط  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ، در شیرخواران نسبت به بزرگسالان ضعیف‌تر عمل کرده، در بخش‌هایی غیر از لوله‌های کلیوی، عملکرد ضعیفی دارد، و یا اصولاً فاقد این عملکرد است. این پدیده‌ها مسأله ایجاد هیپرکلسمی، ثانویه به تولید بیش از حد  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  در شیرخواران مبتلا به سندرم ویلیامز (مطالب بعدی ملاحظه شود) و در بزرگسالان مبتلا به سارکوئیدوز یا نفوم را توجیه می‌کند.

### مسمومیت با ویتامین D مصرف خوراکی و

طولانی‌مدت ۴۰ تا ۱۰۰ برابر میزان نیاز فیزیولوژیک طبیعی ویتامین D (مقادیر بیش از  $40,000$  تا  $100,000\text{ U/d}$ ) معمولاً لازم است تا هیپرکلسمی قابل توجه در فرد طبیعی ایجاد شود. با این حال، در حال حاضر حداکثر میزان ویتامین D رژیم غذایی،  $2000\text{ U/d}$  ( $50\text{ }\mu\text{g/d}$ ) برای بزرگسالان توصیه می‌شود. این میزان به دلیل نگرانی از اثرات سمی بالقوه ناشی از تجمع دوزهای فراتر از حد فیزیولوژیک، توصیه شده است. اکنون به نظر می‌رسد این توصیه‌ها بیش از حد سخت‌گیرانه باشد، زیرا براساس برخی برآوردها، میزان نیاز روزانه به ویتامین D جهت پیشگیری از عدم کفایت این ویتامین در افراد مسن در مناطق عرض‌های شمالی،

### سارکوئیدوز و سایر بیماری‌های گرانولوماتوز در

بیماران مبتلا به سارکوئیدوز و سایر بیماری‌های گرانولوماتوز مثل سل و عفونت‌های قارچی،  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  مازاد در ماکروفاژها یا سایر سلول‌های موجود در گرانولوماها سنتز می‌شود. در حقیقت افزایش سطح  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  در بیماران فاقد کلیه مبتلا به سارکوئیدوز و هیپرکلسمی، گزارش شده است. ماکروفاژهای حاصل از بافت گرانولوماتو، در مقیاس بالا  $25(\text{OH})\text{D}$  را تبدیل به  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  می‌کنند. در بیماران مبتلا به سارکوئیدوز، بستگی مثبتی بین سطح  $25(\text{OH})\text{D}$  (نشان‌دهنده میزان ویتامین D خوراکی) و غلظت  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  گردش خون وجود دارد، درحالی‌که به‌طور طبیعی با افزایش  $25(\text{OH})\text{D}$ ،  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  افزایش نمی‌یابد که این مسأله از کنترل‌های پس‌خوراندی

کنند. یک علت دیگر برای هیپرکلسمی در شیرخواران و کودکان کم‌سن و سال کمبود  $24$  هیدروکسیلاز است که متابولیسم  $1,25(OH)_2D$  را مختل می‌کند.

### هیپرکلسمی ناشی از بازچرخش استخوان یا سمیت بالا<sup>۱</sup>

**هیپرتیروئیدسم** بالغ بر ۲۰٪ بیماران هیپرتیروئید، غلظت بالای طبیعی یا مختصری افزایش یافته کلسیم سرم دارند. حتی هیپرکلسیوری شایع‌تر است. هیپرکلسمی ناشی از افزایش سرعت بازچرخش استخوان است، به صورتی که افزایش جذب استخوان بیشتر از سرعت ساخت استخوان می‌باشد. افزایش شدید کلسیم معمول نیست و وجود چنین حالتی پیشنهادکننده بیماری همراهی مانند هیپرپاراتیروئیدسم است. معمولاً تشخیص واضح است اما ممکن است گهگاه نشانه‌های هیپرتیروئیدسم، به‌خصوص در افراد مسن مخفی باقی بماند (**فصل ۴۰۵**). با درمان هیپرتیروئیدسم، هیپرکلسمی هم کنترل می‌شود. گزارش‌های مبنی بر اینکه هورمون محرک تیروئید (TSH) در شرایط طبیعی، فی نفسه اثر محافظت‌کننده بر استخوان دارد، نشان می‌دهند که سرکوب TSH نیز در ایجاد هیپرکلسمی نقش دارد.

**بی‌تحرکی** بی‌تحرکی یک علت نادر برای هیپرکلسمی در بزرگسالانی است که بیماری همراهی ندارند، اما ممکن است به‌خصوص بعد از آسیب طناب نخاعی و پاراپلژی یا کودری‌پلژی، این پدیده در کودکان و نوجوانان باعث هیپرکلسمی شود. معمولاً در کودکان با ایجاد تحرک مجدد، هیپرکلسمی به میزان طبیعی بازگشت می‌کند.

به نظر می‌رسد مکانیسم مسئول، عدم تناسب بین تشکیل استخوان و جذب استخوانی باشد (افزایش جذب استخوانی و کاهش تشکیل استخوان). هیپرکلسیوری و افزایش جابجایی کلسیم اسکلتی، می‌تواند در افراد طبیعی داوطلب جهت استراحت طولانی‌مدت در بستر، مشاهده شود، اما هیپرکلسمی غیرمعمول است. با این وجود بی‌تحرکی یک

متعدد بر روی  $\alpha 1$  هیدروکسیلاز کلیوی، ناشی می‌شود (**فصل ۴۲۳**). تنظیم معمول تولید متابولیت‌های فعال، توسط فسفات و کلسیم یا PTH، در این بیماران عمل نمی‌کند. تصفیه  $1,25(OH)_2D$  از خون نیز ممکن است در سارکوئیدوز کاهش یابد. سطوح PTH معمولاً پایین و سطوح  $1,25(OH)_2D$  افزایش یافته است، اما هیپرپاراتیروئیدسم اولیه و سارکوئیدوز ممکن است به‌طور همزمان در بعضی از بیماران وجود داشته باشند.

درمان هیپرکلسمی اغلب با اجتناب از برخورد بیش از حد با نور خورشید و محدود کردن ویتامین D و کلسیم خوراکی، قابل انجام است. با وجود این احتمالاً تا زمانی که بیماری فعال است، حساسیت غیرطبیعی نسبت به ویتامین D و تنظیم غیرطبیعی سنتز  $1,25(OH)_2D$  باقی می‌ماند. به صورت جایگزین تجویز گلوکوکورتیکوئیدها معادل  $10\text{ mg/d}$  هیدروکورتیزون، ممکن است به کنترل هیپرکلسمی کمک کند. به نظر می‌رسد گلوکوکورتیکوئیدها با مهار تولید بیش از حد  $1,25(OH)_2D$  و همچنین، مهار پاسخ بافت هدف آن، عمل می‌کنند.

**هیپرکلسمی ایدیوپاتیک دوران شیرخوارگی** این اختلال نادر، معمولاً به‌عنوان سندرم ویلامز<sup>۱</sup> خوانده می‌شود. این سندرم یک اختلال اتوزومال غالب است که با نقص‌های تکاملی متعدد مادرزادی از جمله تنگی فوق دریچه‌ای آئورت<sup>۲</sup>، عقب ماندگی ذهنی، و صورت چن مانند<sup>۳</sup> همراه با هیپرکلسمی ناشی از حساسیت غیرطبیعی نسبت به ویتامین D، مشخص می‌شود. در ابتدا هیپرکلسمی مرتبط با این سندرم در انگلیس و بعد از غنی کردن شیرها با ویتامین D، گزارش شد. ناهنجاری‌های قلبی و سایر ناهنجاری‌های تکاملی این بیماران به‌طور مستقل توصیف شده بود اما ارتباط میان بروز این ناهنجاری‌ها و هیپرکلسمی تا مدت‌ها بعد مشخص نشده بود. سطوح  $1,25(OH)_2D$  افزایش یافته، از  $46$  تا  $120\text{ nmol/L}$  ( $150$  تا  $500\text{ pg/mL}$ ) متغیر است. مکانیسم حساسیت غیرطبیعی به ویتامین D و افزایش سطح  $1,25(OH)_2D$  گردش خون، هنوز نامشخص است. مطالعات پیشنهاد می‌کند که ممکن است جهش‌های ژنتیکی، شامل حذف‌های کوچک در لوکوس  $\alpha 1$  و  $\beta 1$  و شاید سایر ژن‌های واقع بر روی کروموزوم ۷، در بیماری‌زایی نقشی ایفا

1- William's syndrome

2- supravalvular aortic stenosis

3- elfin facies

4- high bone turnover

ویتامین A (۱۰ تا ۲۰ مرتبه بیشتر از حداقل مورد نیاز روزانه) تا حد ۳ تا ۳,۵mmol/L (۱۲ تا ۱۴mg/dL)، افزایش یابد. تظاهرات مشخص هیپرکلسمی شدید شامل خستگی، بی‌اشتهایی و در برخی موارد درد شدید عضلانی و استخوانی است. تصور می‌شود که افزایش ویتامین A خوراکی باعث افزایش جذب استخوانی شود.

تشخیص با شرح حال و اندازه‌گیری سطوح ویتامین A در سرم قابل اثبات است. گهگاه به‌خصوص در دست‌ها، گرافی اشعه X اسکلتی کلسیفیکاسیون‌های پرده ضریع را نشان می‌دهد. محرومیت از ویتامین معمولاً با ازبین‌رفتن فوری هیپرکلسمی و بازگشت تغییرات اسکلتی، همراه می‌شود. همانند مسمومیت با ویتامین D، تجویز ۱۰۰mg/d هیدروکورتیزون یا معادل‌های آن، منجر به بازگشت سریع کلسیم سرم به سطح طبیعی می‌شود.

### هیپرکلسمی ناشی از نارسایی کلیه

**هیپرپاراتیروئیدسم ثانویه شدید** — تاوژنز هیپرپاراتیروئیدی ثانویه در بیماری مزمن کلیوی هنوز کاملاً شناخته نشده است. مقاومت نسبت به سطح طبیعی PTH، عامل اصلی در ایجاد هیپوکلسمی است که به نوبه خود، به عنوان محرکی برای رشد و بزرگ‌شدن غدد پاراتیروئید عمل می‌کند. با این حال، یافته‌های جدید حاکی از افزایش تولید FGF23 توسط استئوسیت (و احتمالاً استئوبلاست‌ها) در استخوان، قبل از افزایش سطح PTH است. FGF23، یک مهارکننده قوی آنزیم ۱- $\alpha$  هیدروکسیلاز کلیوی است و کاهش  $1,25(OH)_2$  ویتامین D وابسته به FGF23 ممکن است محرکی مهم برای ایجاد هیپرپاراتیروئیدی ثانویه باشد. هیپرپاراتیروئیدسم ثانویه، نه فقط در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه بلکه در مبتلایان به استئومالاسی ناشی از علل متعدد (فصل ۴۲۳) از جمله نقص عملکرد ویتامین D و هایپوپاراتیروئیدی کاذب (نقص پاسخ‌دهی نسبت به PTH در پایین آبشار PTHR1)، نیز اتفاق می‌افتد. به نظر می‌رسد در این دو بیماری، هیپوکلسمی عامل مشترک آغازکننده هیپرپاراتیروئیدسم ثانویه باشد. هیپرپاراتیروئیدسم اولیه (۱) و ثانویه (۲) از طریق رشد خودکار غدد پاراتیروئید در هیپرپاراتیروئیدسم اولیه (احتمالاً غیرقابل برگشت) و پاسخ‌های سازشی غدد پاراتیروئید در هیپرپاراتیروئیدسم

فرد بزرگسال مبتلا به یک بیماری مرتبط با افزایش بازچرخش استخوانی، مثل بیماری پازه، ممکن است موجب هیپرکلسمی شود.

**تیازیدها** تجویز بنزوتیادiazinها (تیازیدها) می‌تواند باعث هیپرکلسمی در بیماران مبتلا به افزایش بازچرخش استخوانی شود. از گذشته، تیازیدها را مرتبط با تشدید هیپرکلسمی در هیپرپاراتیروئیدسم اولیه می‌دانستند اما این اثر در سایر وضعیت‌های افزایش بازچرخش استخوانی هم می‌تواند دیده شود. مکانیسم عملکرد تیازید پیچیده است. مصرف طولانی‌مدت تیازید منجر به کاهش کلسیم ادرار می‌شود. به نظر می‌رسد اثر هیپوکلسمیوریک آن، ناشی از افزایش بازجذب سدیم و کلسیم در لوله‌های پروگزیمال، در پاسخ به افت سدیم باشد. بعضی از این اثرات کلیوی، ناشی از افزایش فعالیت PTH است و در افرادی که ترشح PTH طبیعی است، مشخص‌تر است. با وجود این، تیازیدها در بیماران مبتلا به هیپرپاراتیروئیدسم تحت درمان با دوزهای بالای ویتامین D و مکمل‌های خوراکی کلسیم، در صورتی باعث هیپوکلسمی می‌شوند که دریافت سدیم محدود شود. این یافته دلیل استفاده از تیازیدها به عنوان یک درمان کمکی در درمان بیماران مبتلا به هیپرپاراتیروئیدسم است که در زیر بحث شده است. تجویز تیازید به افراد سالم موجب افزایش گذرای کلسیم خون می‌شود (معمولاً به بالای محدوده طبیعی می‌رسد) که بعد از یک یا چند هفته با ادامه درمان، به سطوح اولیه بازمی‌گردد. اگر عملکرد هورمونی و متابولیسم کلسیم و استخوان طبیعی باشد، کنترل‌های هوموستاتیک جهت مقابله با اثرات افزایشنده کلسیم اعمال شده توسط تیازیدها، وارد عمل می‌شود. در حضور هیپرپاراتیروئیدسم یا افزایش بازچرخش استخوانی ناشی از سایر علل، مکانیسم‌های هوموستاتیک بدون تأثیرند. اثرات غیرطبیعی تیازید بر روی متابولیسم کلسیم، در طی چند روز بعد از توقف مصرف دارو، از بین می‌رود.

**مسمومیت با ویتامین A** مسمومیت ویتامین A یک علت نادر برای هیپرکلسمی بوده، بیشتر یک عارضه جانبی رژیم غذایی نادرست است (فصل ۹۶c). سطوح کلسیم ممکن است بعد از خوردن ۵۰,۰۰۰ تا ۱۰۰,۰۰۰ واحد در روز



## درمان هیپوپاراتیروئیدی ثانویه

درمان طبی برای بازگرداندن هیپوپاراتیروئیدیسم ثانویه در بیماران مبتلا به نارسای مزمن کلیوی شامل کاهش میزان مازاد فسفات سرم از طریق محدود کردن فسفات رژیم غذایی، استفاده از داروهای متصل‌شونده به فسفات غیرقابل جذب و اضافه نمودن دقیق و انتخابی کلسی‌تریول (۲۵ تا ۲۵۰  $\mu\text{g/d}$ ) یا آنالوگ‌های آن است. کربنات کلسیم به جهت اجتناب از ایجاد بیماری استخوانی توسط آلومینیوم، بر آنتی‌اسیدهای حاوی آلومینیوم برتری دارد. مع هذا، ژل‌های صناعی که به فسفات نیز متصل می‌شوند (مثل Sevelamer؛ فصل ۳۳۵) اکنون مصرف گسترده‌ای دارند، و مزیت آنها این است که علاوه بر جلوگیری از احتباس آلومینیوم، از افزایش مفرط کلسیم که در کلسیفیه شدن قلبی - عروقی مؤثر است، نیز ممانعت می‌کنند. کلسی‌تریول وریدی (یا آنالوگ‌های آن)، به‌صورت پالس‌های متعدد در هر هفته تجویز می‌شود و به کنترل هیپوپاراتیروئیدیسم ثانویه کمک می‌کند. تجویز سریع و قوی اما با احتیاط درمان‌های دارویی اغلب اما نه همیشه، هیپوپاراتیروئیدیسم و علائم و تظاهرات آن را بازمی‌گرداند.

گهگاه در بیماران، با وجود درمان طبی سریع و قوی جهت سرکوب هیپوپاراتیروئیدیسم، تظاهرات شدیدی از هیپوپاراتیروئیدیسم ثانویه از جمله هیپرکلسمی، خارش، کلسیفیه شدن‌های خارج اسکلتی، و درد استخوانی ایجاد می‌شود. ترشح بیش از حد PTH بدون پاسخ‌دهی نسبت به درمان دارویی، حالتی است از هیپوپاراتیروئیدیسم شدید در بیماران مبتلا به نارسای کلیوی که نیاز به جراحی دارد، و تحت عنوان هیپوپاراتیروئیدیسم ثالثیه خوانده می‌شود. جراحی پاراتیروئید، برای کنترل این وضعیت لازم است. بر پایه شواهد ژنتیکی به دست آمده از بررسی‌های انجام شده بر روی نمونه‌های توموری این بیماران، مشاهده می‌شود که ظهور عملکرد خودکار پاراتیروئید ناشی از رشد تک‌دومانی و خارج از قاعده یک یا بیش از یکی از غدد پاراتیروئیدی است که از قبل هیپرپلاستیک بوده است. این پاسخ تطبیقی به بخش مستقلی از بیماری تبدیل شده است؛ به نظر می‌رسد که

ثانویه (به‌طور معمول قابل برگشت)، از نظر مفهوم قابل تفکیک هستند. در حقیقت بازگشت از شکل غیرطبیعی ترشح در طی چند هفته، همراه با برگشت احتمالی حجم غده پاراتیروئید به میزان طبیعی در بیماران مبتلا به اوستئومالاسی که به طور مؤثر با کلسیم و ویتامین D درمان شده‌اند، رخ می‌دهد. مع هذا، اکنون معلوم شده است که در نارسای مزمن کلیوی درازمدت که به اندازه کافی درمان نشده باشد ممکن است رشد مفرط دودمانی (و غیرقابل برگشت)، به شکل واقعی رخ دهد. (مثل هیپوپاراتیروئیدی ثالثیه [۳]) که در ادامه تشریح شده است).

در بیماران مبتلا به هیپوپاراتیروئیدیسم ثانویه ممکن است درد استخوانی، کلسیفیه شدن نابه‌جا و خارش ایجاد شود. بیماری استخوانی که در بیماران مبتلا به هیپوپاراتیروئیدیسم ثانویه و نارسای مزمن کلیه دیده می‌شود، تحت عنوان استئودیسτροφی کلیوی خوانده می‌شود و عمدتاً بر بازگردش استخوان اثر می‌گذارد. با این حال، استئومالاسی نیز به طور شایع دیده می‌شود که ممکن است به سطوح FGF23 در گردش خون ارتباط داشته باشد.

در گذشته، دو اختلال اسکلتی دیگر با دیالیز طولانی‌مدت بیماران مبتلا به نارسای کلیوی مزمن که ترکیبات حاوی آلومینیوم متصل شونده به فسفات دریافت می‌کردند، دیده می‌شد. رسوب آلومینیوم در استخوان (مطالب بعدی ملاحظه شود) به نمایی مشابه استئومالاسی منجر می‌شود. مطلب بعدی مربوط به وضعیت بازچرخش استخوانی پایین است که به‌عنوان بیماری استخوانی «آپلاستیک» یا «آدینامیک»، معرفی می‌شود. سطوح PTH از هیپوپاراتیروئیدیسم ثانویه در بیماران مبتلا به نارسای مزمن کلیوی تیبیک، پایین‌تر است. معتقدند که این حالت تا حدی، به علت سرکوب بیش از حد PTH حاصل می‌شود که ممکن است حتی میزان این سرکوب بیشتر از آن چیزی باشد که از طریق شواهد بدست آمده، فرض می‌شد، زیرا شواهد نشان می‌دهد که بعضی از PTH‌های دارای واکنش ایمنی که از طریق اکثر روش‌های سنجش PTH در دسترس و اغلب تجاری نشان داده می‌شوند، مولکول دارای طول کامل و فعال از لحاظ بیولوژیک نیستند (همانطور که در بالا بحث شد)، بلکه قطعاتی هستند که انتهای آمینوی آنها جدا شده است و PTH1R را فعال نمی‌کنند.

زمینه ابتلا به بیماری، کسری از کلسیم خوراکی است که جذب می‌شود. بعضی از افراد، حتی در صورتی که ۲g یا بیشتر در هر روز کلسیم عنصری مصرف کنند، بخش زیادی از کلسیم را جذب می‌کنند. این افراد به جای اینکه در هنگام مصرف بیش از حد کلسیم مانند اغلب افراد طبیعی جذب را کاهش دهند، باز هم به جذب کلسیم ادامه می‌دهند. فرض می‌شود که در چنین بیمارانی، هیپرکلسمی خفیف ایجاد شده بعد از وعده‌های غذایی در ایجاد آلکالوز نقش دارد. ایجاد هیپرکلسمی باعث افزایش دفع سدیم و کاهش مقداری از آب کلی بدن می‌شود. این پدیده‌ها و شاید سرکوب ترشح PTH درون‌زاد، ناشی از هیپرکلسمی خفیف، در صورت مصرف خوراکی ممتد کربنات کلسیم، منجر به افزایش بازجذب بیکربنات و آلکالوز می‌شود. آلکالوز به خودی خود به‌طور انتخابی بازجذب کلسیم را در نفرون انتهایی افزایش می‌دهد، پس، هیپرکلسمی را تشدید می‌کند. چرخه هیپرکلسمی خفیف «احتباس بی‌کربنات» «آلکالوز» «احتباس کلیوی کلسیم» «هیپرکلسمی شدید، تا زمانی که کلسیم و قلیای قابل جذب به‌صورت خوراکی مصرف می‌شود، هیپرکلسمی و آلکالوز را پایدار نموده، تشدید می‌کند.

### تشخیص افتراقی: آزمون‌های اختصاصی

تشخیص افتراقی هیپرکلسمی به بهترین نحو با استفاده از معیارهای بالینی مطرح می‌شود اما آزمون‌های سنجش ایمنولوژیک PTH، به‌خصوص برای افتراق دادن بین علل اصلی مفید هستند (شکل ۶-۴۲۴). تابلوهای بالینی که شایسته تأکید هستند شامل وجود یا نبود نشانه‌ها یا علائم بیماری و شواهد از زمان آن می‌باشند. بدون در نظر گرفتن خستگی یا افسردگی، بیش از ۹۰٪ بیماران مبتلا به هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه، هیپرکلسمی بدون علامت خواهند داشت. علائم بدخیمی، معمولاً در هیپرکلسمی ناشی از سرطان وجود دارد. سایر اختلالات غیر از هیپرپاراتیروئیدیسم و بدخیمی، موجب کمتر از ۱۰٪ موارد هیپرکلسمی می‌شوند و بعضی از علل غیرپاراتیروئیدی با تظاهرات واضحی چون نارسایی کلیوی همراه می‌شوند.

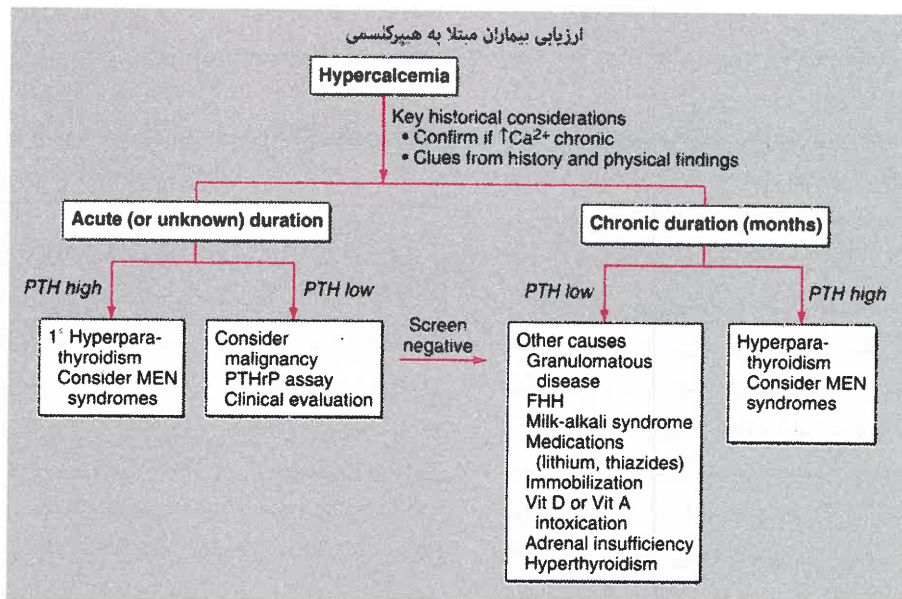
هیپرپاراتیروئیدیسم، محتمل‌ترین تشخیص در بیماران مبتلا به هیپرکلسمی مزمن است. اگر هیپرکلسمی به مدت بیش از یک سال تظاهر پیدا کند، معمولاً بدخیمی به‌عنوان

این یافته بر اهمیت تدابیر طبی مطلوب برای کاهش پاسخ تکثیری سلول‌های پاراتیروئید تأکید می‌کند (این پاسخ تکثیری سلول‌های پاراتیروئید، امکان تغییر ژنتیکی غیرقابل برگشت را فراهم می‌کند).

**مسمومیت با آلومینیوم** مسمومیت با آلومینیوم (و اغلب هیپرکلسمی به‌عنوان عارضه درمان دارویی) در گذشته در بیماران تحت دیالیز طولانی‌مدت ایجاد می‌شد. تظاهرات شامل دمانس حاد و استئومالاسی شدید و بدون پاسخدهی به درمان است. درد استخوانی، شکستگی‌های متعدد ترمیم نیافتنی به‌خصوص در دنده‌ها و لگن و میوپاتی پروگزیمال ایجاد می‌شود. هیپرکلسمی زمانی ایجاد می‌شود که این بیماران به علت مختل شدن پاسخدهی اسکلتی با ویتامین D یا کلسی‌تریول درمان شوند. آلومینیوم در نواحی معدنی شدن استئوئید وجود دارد، فعالیت استئوبلاستیک حداقل بوده، و ترکیب شدن کلسیم با بافت اسکلتی مختل شده است. این اختلال اکنون نادر است، زیرا از مصرف آنتی‌اسیدهای حاوی آلومینیوم یا استفاده از آلومینیوم بیش از حد در رژیم دیالیز اجتناب می‌شود (فصل ۴۲۹).

**سندرم شیر قلیا** سندرم شیر قلیا ناشی از مصرف خوراکی بیش از حد کلسیم و آنتی‌اسیدهای قابل جذب مثل شیر یا کربنات کلسیم است. از آن زمان که مهارکننده‌های پمپ پروتون و سایر داروها جهت درمان بیماری زخم پپتیک در دسترس قرار گرفته است، فراوانی این حالت نیز بسیار کمتر شده است. با وجود این، استفاده مجدد و روزافزون از کربنات کلسیم در درمان هیپرپاراتیروئیدی ثانویه، منجر به ظهور مجدد این سندرم شد. انواع مختلف تظاهرات بالینی (حاد، تحت حاد و مزمن) توضیح داده شده است، که همگی آنها هیپرکلسمی، آلکالوز و نارسایی کلیوی را نشان می‌دهند. شکل مزمن بیماری، که سندرم Burnett نامیده می‌شود، با آسیب غیرقابل بازگشت کلیوی همراه است. سندرم‌های حاد در صورتی بهبود می‌یابند که مصرف کلسیم مازاد و قلیای قابل جذب متوقف شود.

استعداد فردی در بیماری‌زایی مهم است چرا که بعضی از بیماران با کربنات کلسیم و رژیم‌های قلیایی درمان می‌شوند، بدون اینکه این سندرم ایجاد شود. یک متغیر در



**شکل ۶-۴۲۴** الگوریتم ارزیابی بیماران مبتلا به هیپرکلسمی. برای اطلاع از جزئیات، متن را مطالعه نمایید. FHH: هیپرکلسمی هیپوکلسیوریک خانوادگی؛ MEN: نئوپلازی چندگانه غدد درون ریز؛ PTH: هورمون پاراتیروئید؛ PTHrP: پپتید مرتبط با هورمون پاراتیروئید.

بینید).

به‌طور خلاصه، میزان PTH در بیش از ۹۰٪ علل هیپرکلسمی وابسته به پاراتیروئید افزایش می‌یابد، در هیپرکلسمی ناشی از بدخیمی، غیرقابل سنجش یا کاهش یافته و در هیپرکلسمی ناشی از ویتامین D و بازچرخش بالای استخوانی، غیرقابل سنجش یا طبیعی است. اگر از دیدگاه اختصاصی بودن سنجش ایمونولوژیک PTH و فراوانی بالای هیپرپاراتیروئیدیسم در بیماران هیپرکلسمیک به موضوع نگاه شود، اندازه‌گیری سطح PTH در همه بیماران هیپرکلسمیک مقرون به صرفه است، مگر آن که بدخیمی یا بیماری غیرپاراتیروئیدی خاص و آشکاری وجود داشته باشد. نتایج مثبت کاذب سنجش PTH نادر است. سنجش ایمونولوژیک PTHrP در تشخیص انواع معینی از هیپرکلسمی‌های مرتبط با بدخیمی، مفید است. با وجود اینکه FHH یک اختلال وابسته به پاراتیروئید است، بیماری باید مجزا از هیپرپاراتیروئیدیسم درمان شود. تابلوهای بالینی و دفع پایین کلسیم در ادرار، به افتراق این اختلالات کمک می‌کند. از آنجایی که بروز بدخیمی و هیپرپاراتیروئیدیسم، هر دو با سن افزایش می‌یابد، هر دو آن‌ها می‌توانند به‌صورت دو

علت باید کنار گذاشته شود. تابلوی مشخص هیپرکلسمی ناشی از بدخیمی، سرعت سیر بیماری است به طوری که علایم و نشانه‌های بدخیمی زمینه‌ای در طی چند ماه بعد از مشاهده هیپرکلسمی، ظاهر می‌یابند. با وجودی که ملاحظات بالینی در رسیدن به تشخیص صحیح علت هیپرکلسمی کمک‌کننده است، آزمون‌های آزمایشگاهی مناسب نیز برای تشخیص دقیق لازم‌اند. سنجش ایمونولوژیک PTH معمولاً هیپرپاراتیروئیدیسم را از دیگر علل هیپرکلسمی، تفکیک می‌کند، تنها استثناء موارد بسیار نادری از ترشح نابجای PTH توسط تومورهای غیرپاراتیروئید هستند. بیماران مبتلا به هیپرپاراتیروئیدیسم با وجود هیپرکلسمی، PTH بالا دارند، درحالی‌که در بیماران مبتلا به بدخیمی و سایر علل هیپرکلسمی (به‌جز اختلالات با واسطه PTH، از جمله هیپرکلسمی ناشی از مصرف لیتیوم)، سطح PTH پایین یا غیرقابل سنجش است. روش‌های سنجش PTH بر پایه آنتی‌بادی دوتایی، حساسیت (به‌خصوص اگر کلسیم سرم نیز همزمان بالا باشد) و اختصاصی بودن بسیار بالایی را در تشخیص هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه، نشان می‌دهند (شکل ۴-۴۲۴ را

## درمان وضعیت‌های هیپرکلسمیک

رویکرد درمان طبی هیپرکلسمی، با شدت آن تغییر می‌کند (جدول ۴-۴۲۴). هیپرکلسمی خفیف،  $< 3/0 \text{ mmol/L}$  ( $< 12 \text{ mg/dL}$ ) با هیدراتاسیون قابل درمان است. هیپرکلسمی شدیدتر [سطوح  $3/2$  تا  $3/7 \text{ mmol/L}$  ( $13$ ) تا  $15 \text{ mg/dL}$ ] باید به‌طور تهاجمی درمان شود. بالاتر از این سطح، هیپرکلسمی می‌تواند تهدیدکنندهٔ حیات باشد و نیاز به روش‌های درمانی فوری دارد. با استفاده از مجموعه‌ای از رهیافت‌ها، در بیشتر بیماران مبتلا به هیپرکلسمی شدید می‌توان غلظت کلسیم سرم را به میزان  $0/7$  تا  $2/2 \text{ mmol/L}$  ( $3$  تا  $9 \text{ mg/dL}$ ) طی  $24$  تا  $48$  ساعت کاهش داد. این میزان کاهش برای از بین بردن علائم حاد کافی است و از مرگ ناشی از بحران هیپرکلسمی جلوگیری کرده، اجازه ارزیابی‌های تشخیصی را می‌دهد. سپس می‌توان درمان را در جهت اختلال زمینه‌ای انجام داد (اولویت دوم).

هیپرکلسمی به علت آزاد شدن بیش از حد کلسیم اسکلتی، افزایش جذب کلسیم از روده‌ها یا دفع کلیوی ناکافی کلسیم، ایجاد می‌شود. درک بیماری‌زایی خاص، به هدایت درمان کمک می‌کند. برای مثال، هیپرکلسمی بیماران مبتلا به بدخیمی، در وهلهٔ اول ناشی از آزاد شدن بیش از حد کلسیم اسکلتی است و بنابراین با محدود نمودن کلسیم رژیم غذایی، فقط مختصری بهبود می‌یابد. از سوی دیگر، بیماران دارای حساسیت بیش از حد نسبت به ویتامین D یا افراد مبتلا به مسمومیت با ویتامین D، جذب روده‌ای بیش از حد کلسیم دارند و محدود کردن کلسیم رژیم غذایی در آن‌ها سودمند است. کاهش عملکرد کلیوی یا کاهش حجم ECF، میزان دفع ادراری کلسیم را کاهش می‌دهد. در چنین وضعیتی، ممکن است هیدراته نمودن بیمار، حتی با وجود پابرجا بودن افزایش در جذب استخوانی، به سرعت هیپرکلسمی را کاهش دهد یا به حالت طبیعی بازگرداند. همان‌طور که در ذیل ذکر شده، هر چه هیپرکلسمی شدیدتر باشد، روش‌های درمان بیشتری باید به صورت ترکیبی به کار گرفته شود. رهیافت‌های دارای سرعت عمل بالا (چند ساعت) شامل هیدراته کردن مجدد، دیورز اجباری و کلسی‌تونین، به

علت مستقل هیپرکلسمی، به‌طور همزمان وجود داشته باشند. سطوح  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  در بسیاری (اما نه همه) بیماران مبتلا به هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه، افزایش می‌یابد. در سایر اختلالات مرتبط با هیپرکلسمی، غلظت  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  یا پایین است و یا حداکثر طبیعی است. ولی این آزمون میزان اختصاصی بودن پایینی دارد و مقرون به صرفه نیست چرا که همهٔ بیماران مبتلا به هیپرپاراتیروئیدیسم، سطح  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  بالا و همهٔ بیماران هیپرکلسمیک غیرپاراتیروئیدی،  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  سرکوب شده ندارند. با وجود این، اندازه‌گیری  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  یک معیار بارز در اثبات علت هیپرکلسمی، در سارکوئیدوز و برخی لنفوم‌ها است.

یک رهیافت مفید و کلی در شکل ۶-۴۲۴ مطرح شده است. اگر بیمار بدون علامت است و شواهدی به نفع مزمن بودن هیپرکلسمی وجود دارد، اغلب مطمئناً هیپرپاراتیروئیدیسم علت است. اگر سطح PTH (معمولاً حداقل دو مرتبه اندازه گرفته می‌شود) بالا باشد، شک بالینی تأیید می‌شود و ارزیابی‌های اضافهٔ کمتری مورد نیاز است. اگر اطلاعاتی در خصوص طول مدت هیپرکلسمی وجود نداشته باشد یا طول مدت آن کم باشد، بدخیمی مخفی باید در نظر گرفته شود. اگر سطح PTH افزایش یافته نباشد، باید بررسی‌های کاملی از جمله گرافی اشعهٔ X قفسه سینه، CT قفسه سینه و شکم و اسکن استخوانی، جهت تشخیص بدخیمی صورت پذیرد. انجام سنجش ایمونولوژیک PTHrP ممکن است به‌خصوص در چنین وضعیت‌هایی، مثرنمر باشد. باید به کلبدهای تشخیصی اختلالات خونی زمینه‌ای، از جمله، کم‌خونی، افزایش گلوبولین پلاسما و ایمونوالکتروفورز غیرطبیعی سرم توجه شود. اسکن‌های استخوانی می‌توانند در بعضی از بیماران دارای متاستاز از جمله بیماران مبتلا به میلوِم متعدد، منفی باشد. در نهایت اگر بیماری مبتلا به هیپرکلسمی مزمن بدون علامت باشد و با توجه به زمینهٔ بالینی، بدخیمی غیرمحتمل به نظر رسیده، میزان PTH هم افزایش نیافته باشد، جستجوی سایر علل مزمن هیپرکلسمی از جمله سارکوئیدوز مخفی، مفید است. شرح حال دقیق مصرف مکمل‌های غذایی و داروها ممکن است احتمال مسمومیت با ویتامین D یا A یا مصرف تیازیدها را مطرح کند.



درمان	شروع اثر	طول مدت اثر	مزایا	معایب
<b>مفیدترین درمان ها</b>				
هیدراته کردن با سالین	چند ساعت	طی مدت تزریق	همیشه نیاز به هیدراته کردن مجدد وجود دارد	ازدیاد حجم
دیورز اجباری: سالین به اضافه دیورتیک های قوس هنله	چند ساعت	طی مدت درمان	عملکرد سریع	ازدیاد حجم، نارسایی قلبی حیران نشده، یابش دقیق، اختلال تعادل الکترولیتی، ناراحتی بیمار
پامیدرونات	۱ تا ۲ روز	۱۰ تا ۱۴ روز تا چند هفته	قدرت زیاد، مدت زمان متوسط برای شروع فعالیت	تب در ۲۰٪ موارد، هیپوسفاتمی، هیپوکلسمی، هیپومنیزمی، به ندرت نکروز فک تحتانی
زولندرونات	۱ تا ۲ روز	بیش از ۳ هفته	مانند پامیدرونات (ممکن است مدت اثر آن طولانی تر باشد)	مانند پامیدرونات
کلسی تونین	چند ساعت	۱ تا ۲ روز	شروع سریع اثر؛ در صورت مصرف کمکی، در درمان هیپرکلسمی شدید مفید است.	تاکی فیلاکسی سریع
<b>درمان های خاص</b>				
فسفات خوراکی	۲۴ ساعت	در طی مصرف	درمان طولانی مدت (با هیپوسفاتمی) اگر فسفات $<4\text{mg/dL}$ باشد، سمیت کمی دارد.	مصرف محدود دارو به جز مصرف به عنوان درمان کمکی یا درمان طولانی مدت
گلوکوکورتیکوئیدها	چند روز	چند روز تا چند هفته	درمان خوراکی، داروی ضد تومور است.	فقط در برخی بدخیمی ها، درمان مسمومیت با ویتامین D و ساکروئیدوز استفاده می شود. عوارض حائسی گلوکوکورتیکوئیدها
دیالیز	چند ساعت	در طی مصرف و ۲۴ تا ۴۸ ساعت بعد از آن	در نارسایی کلیوی مفید است، اثرات در طی چند ساعت آغاز می شود، به سرعت وضعیت هیپرکلسمی تهدیدکننده حیات را بهبود می بخشد.	روش انجام پیچیده است، برای مواقع خاص یا هیپرکلسمی بسیار شدید نگاه داشته می شود.

است. بسیاری از بیماران هیپرکلسمیک، به علت استفراغ، ضعف جسمانی، و/یا نقص های ناشی از هیپرکلسمی در توانایی تغلیظ کلیه، دهیدراته هستند. کاهش میزان پالایش گلومرولی حاصل، با کاهش اضافی تصفیه سدیم و کلسیم در لوله های کلیه همراه می شود. برقراری حجم طبیعی ECF، این اختلالات را تصحیح کرده، دفع ادراری کلسیم را تا حد ۲/۵ تا ۷/۵mmol/d (۱۰۰ تا ۳۰۰ mg/d) افزایش می دهد.

همراه مؤثرترین داروهای مهارکننده جذب استخوانی مثل بیس فسفونات ها قابل استفاده است (زیرا هیپرکلسمی شدید معمولاً با جذب بیش از حد استخوانی همراه است).

**هیدراته کردن، افزایش مصرف نمک، دیورز خفیف و اجباری**  
اصل نخست درمان، بازگرداندن هیدراتاسیون طبیعی

استوکللاست‌ها برداشته شده و عملکرد آن‌ها را مهار می‌کنند. مکانیسم عمل این داروها، پیچیده است. مولکول‌های بیس فسفونات‌هایی که حاوی گروه‌های آمین در ساختمان زنجیره جانبی خود هستند (مطالب بعدی ملاحظه شود)، در پره‌نیلاسیون<sup>۱</sup> پروتئین‌ها اختلال ایجاد می‌کنند و می‌توانند منجر به آپوپتوز سلولی شوند. بیس فسفونات‌های حاوی گروه‌های غیر آمینی دارای فعالیت بالا، نیز به فراورده‌های سیتوتوکسیک متابولیزه می‌شوند.

اتی‌دروونات<sup>۲</sup>، نخستین بیس فسفوناتی بود که در درمان‌های بالینی به‌طور گسترده‌ای استفاده شد. این دارو مؤثر بود، اما معایب متعددی داشت، از جمله توانایی مهار ساخت استخوان به همراه مهار جذب استخوانی. متعاقباً، تعدادی از ترکیبات نسل دوم و سوم، سنگ بنای اصلی درمان مهارکننده جذب استخوانی جهت درمان هیپرکلسمی و استئوپروز شدند. بیس فسفونات‌های جدیدتر از نظر نسبت مهار جذب استخوان به مهار تشکیل استخوان وضعیت بسیار بهتری دارند؛ این داروها جذب اسکلت توسط استوکللاست‌ها را مهار می‌کنند و در مقادیر معمولی نقائص معدنی شدن ایجاد نمی‌کنند. با وجودی که بیس فسفونات‌ها ساختمان‌های مشابهی دارند، ولی طریقه تجویز، کارایی، سمیت و عوارض جانبی مختلفی دارند. قدرت این ترکیبات برای مهار جذب استخوانی به ترتیب در اتی‌دروونات، تیلودروونات<sup>۳</sup>، پامی‌دروونات<sup>۴</sup>، آلندروونات<sup>۵</sup>، ریس‌دروونات<sup>۶</sup>، و زولدروونات<sup>۷</sup>، بیش از ۱۰,۰۰۰ برابر افزایش می‌یابد. استفاده و ریدی از پامی‌دروونات و زولدروونات برای درمان هیپرکلسمی تأیید شده است. بین ۳۰ تا ۹۰ میلی گرم پامی‌دروونات، به‌صورت دوز منفرد وریدی و در طی چند ساعت تجویز می‌شود که کلسیم سرم را در طی ۲۴ تا ۴۸ ساعت به حد طبیعی بازمی‌گرداند. اثر آن برای چندین هفته در ۸۰ تا ۱۰۰٪ بیماران باقی می‌ماند. زولدروونات، که با مقادیر ۴ یا ۸ میلی گرم و طی ۵ دقیقه انفوزیون می‌شود، در مقایسه مستقیم با

افزایش دفع ادراری سدیم تا حد ۴۰۰ تا ۵۰۰ mmol/d، حتی بیشتر از هیدراتاسیون مجدد ساده، دفع ادراری کلسیم را افزایش می‌دهد. بعد از اینکه هیدراتاسیون مجدد صورت پذیرفت، می‌توان سالیج تجویز کرد یا فروزماید یا اتاکرینیک اسید را دو مرتبه در روز داد تا مکانیسم بازجذب لوله‌ای کلسیم سرکوب شود (باید مراقب بود تا از دهیدراتاسیون اجتناب شود). استفاده ترکیبی از این درمان‌ها می‌تواند دفع ادراری کلسیم را در اغلب بیماران هیپرکلسمیک  $\geq 12,5 \text{ mmol/d}$  (۵۰۰ mg/d) افزایش دهد. از آنجایی که این میزان، درصد قابل‌ملاحظه‌ای از میزان کلسیم قابل تعویض است، غلظت کلسیم سرم معمولاً در طی ۲۴ ساعت در حد ۰٫۲۵ تا ۰٫۷۵ mmol/L (۱ تا ۳ mg/dL) کاهش می‌یابد. باید مراقبت‌هایی صورت پذیرد تا از کمبود پتاسیم و منیزیم اجتناب شود. ایجاد سنگ‌های کلیوی حاوی کلسیم یک عارضه جانبی بالقوه است.

در موارد تهدیدکننده حیات، رهیافت فوق می‌تواند تهاجمی‌تر پیگیری شود، اما نیاز به استفاده از رژیم‌های دیورز شدید با در دسترس بودن داروهای مؤثر مهارکننده جذب استخوان (مانند بیس فسفونات‌ها) کاهش یافته است (جدول ۴-۴۲۴). کمبود پتاسیم و منیزیم غیرقابل اجتناب است مگر اینکه جایگزینی صورت پذیرد، همچنین ادم ریوی ممکن است ایجاد شود. عوارض بالقوه با پایش دقیق فشار ورید مرکزی و الکترولیت‌های پلاسما یا ادرار، قابل کاهش است. ممکن است سوندگذاری مثانه ضروری باشد. هنگامی که اختلال عملکرد کلیوی وجود دارد، ممکن است به انجام دیالیز نیاز باشد.

### بیس فسفونات‌ها

بیس فسفونات‌ها، آنالوگ‌های پیروفسفات، با میل ترکیبی بالا برای استخوان، به‌خصوص در نواحی افزایش بازچرخش استخوانی هستند که در این محل‌ها می‌توانند به‌عنوان مهارکننده‌های قوی جذب استخوان، عمل کنند. این ترکیبات استخوان دوست، در محیط بدن پایدارند چرا که آنزیم‌های فسفاتاز نمی‌تواند اتصال کربن - فسفر - کربن مرکزی را هیدرولیز کنند. بیس فسفونات در نواحی که بازچرخش استخوانی بالا باشد تغلیظ می‌شود، و توسط

- 1- Prenylation
- 3- tiludronate
- 5- alendronate
- 7- zoledronate

- 2- etidronate
- 4- pamidronate
- 6- risedronate

پامی‌درونات، اثر سریع‌تر و پایدارتری داشته است.

این داروها به شکل گسترده‌ای برای بیماران سرطانی مصرف می‌شوند. افزایش مطلق میزان بقا با تجویز پامی‌درونات و زولدرونات، بطور مثال در میلوم متعدد، مشاهده شده است. مع هذا، موارد فزاینده‌ای از نکروز فک، به ویژه پس از جراحی دندانپزشکی، و عمدتاً در بیماران سرطانی که دوزهای متعددی از بیس‌فسفونات‌های قوی‌تر دریافت کرده‌اند، گزارش شده است، البته هنوز هم این عارضه نادر است.

### کلسی‌تونین

کلسی‌تونین در طی چند ساعت بعد از تجویزش، از طریق گیرنده‌های موجود بر روی استئوکلاست‌ها عمل می‌کند تا جذب استخوانی را مهار کند. کلسی‌تونین، پس از ۲۴ ساعت از استفاده، دیگر در پایین آوردن کلسیم مؤثر نیست. تاکی‌فیلکسی که یک پدیده شناخته شده در مصرف این دارو است، ممکن است این نتایج را توضیح دهد، چرا که این دارو، در ۲۴ ساعت اول تجویز، مؤثر است. بنابراین در هیپرکلسمی تهدیدکننده حیات، می‌توان کلسی‌تونین را به همراه هیدراته کردن مجدد و دیورز سالین، در طی ۲۴ ساعت نخست به‌طور مؤثری به کار گرفت. این درمان در زمانی صورت می‌گیرد که انتظار برای ایجاد اثرات طولانی‌مدت‌تر ناشی از بیس‌فسفونات همزمان تجویز شده، مثل پامی‌درونات وجود دارد. دوز معمول تجویز کلسی‌تونین، ۲ تا ۸U/kg وریدی، زیرجلدی یا داخل عضلانی، هر ۶ تا ۱۲ ساعت است.

### سایر درمان‌ها

دنوسوماب<sup>۱</sup>، یک آنتی‌بادی بلوک‌کننده لیگاند RANK (RANKL) است که به میزان چشمگیری تعداد و فعالیت استئوکلاست‌ها را کاهش می‌دهد. این دارو برای درمان اوستئوپروز تأیید شده است. همچنین به نظر می‌رسد که این دارو، درمانی مؤثر در بازگردادن هیپرکلسمی ناشی از بدخیمی باشد، ولی هنوز برای این استفاده تأیید نشده است. پلکامایسین<sup>۲</sup> (قبلاً میترامایسین)، که مهارکننده جذب استخوانی است، و نیتراک‌گالوم که از طریق مهار

جذب استخوانی باعث اعمال اثر هیپوکلسمیک می‌شود، به علت درمان‌های برتر دیگر مانند بیس‌فسفونات‌ها، امروزه مورد استفاده قرار نمی‌گیرد.

گلوکوکورتیکوئیدها مفیدند، مخصوصاً در هیپرکلسمی که برخی از بدخیمی‌ها را عارضه‌دار می‌کند. این داروها در دوزهای فارماکولوژیک، دفع اداری کلسیم را افزایش و جذب روده‌ای آن را کاهش می‌دهند اما باعث تعادل منفی کلسیم اسکلتی نیز می‌شوند. در افراد طبیعی و در بیماران مبتلا به هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه، گلوکوکورتیکوئیدها غلظت کلسیم سرم را نه افزایش داده و نه کاهش می‌دهند. با وجود این در بیماران مبتلا به هیپرکلسمی ناشی از بدخیمی‌های استئولیتیک خاص، ممکن است گلوکوکورتیکوئیدها به علت اثرات ضد توموری، مؤثر باشند. بدخیمی‌هایی که در آنها هیپرکلسمی به گلوکوکورتیکوئیدها پاسخ می‌دهد شامل میلوم متعدد، لوسمی، لنفوم هوچکین، سایر لنفوم‌ها و کارسینوم پستان، حداقل در ابتدای سیر بیماری، می‌شود. گلوکوکورتیکوئیدها در درمان هیپرکلسمی ناشی از مسمومیت با ویتامین D و سارکوئیدوز هم مؤثرند. گلوکوکورتیکوئیدها همچنین برای درمان شکل نادری از هیپرکلسمی، که اکنون در بعضی از اختلالات خودایمنی خاص تشخیص داده می‌شود، مفید هستند. در این اختلالات، آنتی‌بادی‌های غیرفعال‌کننده بر ضد گیرنده، نمایی شبیه به FHH ایجاد می‌کنند. افزایش سطح PTH و کلسیم، به نحو مؤثری با گلوکوکورتیکوئیدها کاهش می‌یابد. در کلیه وضعیتهای قبلی، اثرات هیپوکلسمیک در طی چند روز ایجاد می‌شود، و دوزهای معمول گلوکوکورتیکوئیدها، ۴۰ تا ۱۰۰ mg پردنیزون (یا معادل هایش) به صورت روزانه، در چهار دوز منقسم است. عوارض جانبی درمان طولانی‌مدت با گلوکوکورتیکوئیدها ممکن است در برخی حالات خاص، قابل‌پذیرش باشد.

دیالیز، اغلب درمان انتخابی هیپرکلسمی شدید ایجاد شده به همراه نارسایی کلیوی است، که درمان طبی آن به سختی صورت می‌پذیرد. دیالیز صفاتی با مایع دیالیز فاقد کلسیم، می‌تواند ۵ تا ۱۲/۵mmol/l (۲۰۰ تا ۵۰۰ mg)

در درمان و مهار جذب استخوانی داده شود و پامی درونات یا زولدرونات وریدی نیز با وجود اینکه شروع عملکردش به مدت ۱ تا ۲ روز تأخیر دارد، باید تجویز شود. به علاوه در ۲۴ تا ۴۸ ساعت اول، دیورز شدید سدیم - کلسیم با سالیس وریدی و دوزهای بالای فروزماید یا اتاکرینیک اسید باید به دنبال هیدراته کردن اولیه، شروع شود، اما فقط در صورتی که پایش مناسب وجود داشته، عملکرد قلبی و کلیوی نیز مناسب باشد. درمان درجات حد وسط هیپرکسمی، بین ۳ و  $3.7 \text{ mmol/L}$  ( $12$  تا  $15 \text{ mg/dL}$ )، باید با هیدراتاسیون شدید آغاز شود و سپس مناسب‌ترین انتخاب از بین مجموعه درمانی برای درمان هیپرکسمی شدید به کار گرفته شود.

### هیپوکلسمی

#### (فصل ۶۵ را نیز ملاحظه کنید)

### پاتوفیزیولوژی هیپوکلسمی: تقسیم‌بندی بر پایه مکانیسم

هیپوکلسمی مزمن، نسبت به هیپرکلسمی، شیوع کمتری دارد. علل آن شامل نارسایی مزمن کلیوی، هیپوپاراتیروئیدیسم ارثی و اکتسابی، کمبود ویتامین D، هیپوپاراتیروئیدیسم کاذب و هیپومینرمی است (جدول ۵-۴۲۴).

هیپوکلسمی حاد برخلاف هیپوکلسمی مزمن، در بیماران شدیداً بدحال و یا به صورت پیامد برخی داروها دیده می‌شود و اغلب به درمان خاصی احتیاج ندارد. ممکن است به همراه سپسیس شدید، سوختگی‌ها، نارسایی حاد کلیوی و انتقال خون در حجم بالا با خون سیترا، هیپوکلسمی گذرا مشاهده شود. با وجودی که گزارش شده است که در حدود نیمی از بیماران موجود در بخش مراقبت‌های ویژه غلظت سرمی کلسیم کمتر از  $2.1 \text{ mmol/L}$  ( $8.5 \text{ mg/dL}$ ) دارند، ولی در اکثر آنها کاهش کلسیم یونیزه مشاهده نمی‌شود. بیماران مبتلا به سپسیس شدید ممکن است کاهش کلسیم یونیزه داشته باشند (هیپوکلسمی حقیقی)، اما در سایر افراد شدیداً ناخوش، هیپوآلبومینمی علت اولیه کاهش غلظت کلسیم تام است. آکالوز، میزان اتصال کلسیم به پروتئین‌ها را افزایش می‌دهد و در این حالت، باید کلسیم یونیزه به صورت مستقیم

کلسیم را در طی ۲۴ تا ۴۸ ساعت خارج کرده و غلظت کلسیم سرم را تا  $0.7$  تا  $3 \text{ mmol/L}$  ( $3$  تا  $12 \text{ mg/dL}$ ) کاهش دهد. مقادیر زیادی فسفات در طی انجام دیالیز، دفع می‌شود و معمولاً غلظت فسفات غیرآلی سرم پایین می‌افتد، که به صورت بالقوه موجب تشدید هیپرکسمی می‌شود. بنابراین، باید غلظت فسفات غیرآلی سرم بعد از دیالیز اندازه‌گیری شود و در صورت لزوم، باید مکمل‌های فسفات به رژیم غذایی یا مایعات دیالیز اضافه شود.

درمان با فسفات به صورت خوراکی یا وریدی، در برخی شرایط خاص نقش محدودی دارد (فصل ۴۲۳). اصلاح هیپوفسفاتی از طریق مکانیسم‌های متعددی (نظیر تبادل استخوان / کلسیم)، سبب کاهش غلظت کلسیم سرم می‌شود. درمان خوراکی معمول عبارت‌است از  $1-1.5 \text{ g}$  فسفر در روز به مدت چند روز، که به صورت دوزهای منقسم تجویز می‌شود. در صورتی که هدف از درمان، محدود به بازگرداندن غلظت سرمی فسفات غیرآلی به حد طبیعی باشد، مسمومیت اتفاق نمی‌افتد، اگرچه در کل همگی به این اصل معتقدند اما هنوز اثبات نشده است.

افزایش غلظت فسفات غیرآلی سرم به بالاتر از حد طبیعی، گاه به میزان قابل توجهی سطح کلسیم سرم را کاهش می‌دهد. فسفات داخل وریدی، یکی از مؤثرترین درمان‌های در دسترس برای هیپرکسمی شدید است، اما سمی و حتی خطرناک است (هیپوکلسمی کشنده). به این دلایل، ندرتاً و فقط در بیماران شدیداً هیپرکسمیک، مبتلا به نارسایی قلبی یا کلیوی، که امکان دیالیز (درمان جایگزین ارجح) برای آنها وجود ندارد یا در دسترس نیست، مورد استفاده قرار می‌گیرد.

### خلاصه

درمان‌های مختلف هیپرکسمی در جدول ۴-۴۲۴ فهرست شده‌اند. انتخاب درمان به بیماری زمینه‌ای، شدت هیپرکسمی، سطح سرمی فسفات غیرآلی و عملکرد کلیوی، کبدی و مغز استخوان وابسته است. هیپرکسمی خفیف [ $3 \text{ mmol/L}$  ( $12 \text{ mg/dL}$ )  $\geq$ ] معمولاً با هیدراته کردن درمان می‌شود. هیپرکسمی شدید [ $3.7 \text{ mmol/L}$  ( $15 \text{ mg/dL}$ )  $\geq$ ] نیاز به تصحیح سریع دارد. کلسی‌تونین علی‌رغم اثر کوتاه‌مدت، باید به جهت سرعتش



علت، پیشنهاده شده‌اند. گهگاه، پایین بودن مزمن کلسیم تام و غلظت کلسیم یونیزه پایین، در بیماران مسن، بدون علت واضح مشاهده می‌شود که با نشانه‌های مختصری همراه بوده و بیماری‌زایی نامشخصی دارد.

با وجود این، هیپوکلسمی مزمن معمولاً علامت‌دار است و نیاز به درمان دارد. تظاهرات عصبی عضلانی و عصبی هیپوکلسمی مزمن شامل اسپاسم‌های عضلانی، اسپاسم کارپوپدال، شکلک درآوردن چهره‌ای و در موارد شدید، اسپاسم حنجره و تشنج است. ایست تنفسی ممکن است اتفاق بیفتد. افزایش فشار داخل جمجمه‌ای در برخی بیماران مبتلا به هیپوکلسمی طولانی‌مدت اتفاق می‌افتد و اغلب با ادم پایی همراه می‌شود. تغییرات روانی، شامل تحریک‌پذیری، افسردگی و سایکوز است. فاصله QT در الکتروکاردیوگرام طولانی می‌شود (برعکس هیپوکلسمی که فاصله QT کوتاه می‌شود). آریتمی‌ها اتفاق می‌افتد و اثر بخشی دیژیتال ممکن است کاهش یابد. کرامپ‌های روده‌ای و سوء جذب مزمن، ممکن است ایجاد شود. جهت تأیید تتانی نهفته، علایم شوستوک و تروسو<sup>۱</sup> را می‌توان به کار برد.

تقسیم‌بندی هیپوکلسمی، در جدول ۵-۴۲۴ نشان داده شده است. این تقسیم‌بندی بر پایه این اصل ساختاری مفید صورت گرفته است که PTH مسئول تنظیم دقیقه به دقیقه غلظت کلسیم پلاسماست، و بنابراین وقوع هیپوکلسمی باید به مفهوم نارسایی هوموستاتیک در عملکرد PTH باشد. نارسایی در پاسخدهی به PTH، می‌تواند به علت نارسایی ارثی یا اکتسابی غده پاراتیروئید ایجاد شود، یا شاید PTH در اعضای هدف بدون تأثیر باشد یا سرعت دفع کلسیم از ECF به حدی سریع باشد که عملکرد PTH نتواند آن را جایگزین کند.

### فقدان PTH

خواه هیپوپاراتیروئیدیسم ارثی باشد و خواه اکتسابی، تعدادی ویژگی‌های مشترک دارد. علائم هیپوکلسمی درمان نشده، در هر دو نوع هیپوپاراتیروئیدیسم مشترک است، با وجود این شروع هیپوپاراتیروئیدیسم ارثی تدریجی‌تر بوده، و با سایر نقص‌های تکاملی همراه است. کلسیفیه شدن عقده‌های

تقسیم‌بندی عملکردی هیپوکلسمی  
جدول ۵-۴۲۵  
(وضعیت‌های مربوط به دوره نوزادی کنار گذاشته می‌شود)

نمود PTH
هیپوباراتیروئیدیسم ارثی
هیپوباراتیروئیدیسم اکتسابی
هیپومینیسمی
بی‌اثر بودن PTH
نارسایی مزمن کلیوی
فقدان ویتامین D فعال
↓ ویتامین D دریافتی یا نور خورشید
نقص متابولیسم:
درمان با ضد تشنج‌ها
ریکنز وابسته به ویتامین D نوع I
بی‌اثر بودن ویتامین D فعال
سوء جذب گوارشی
ریکنز وابسته به ویتامین D نوع II
هیپوباراتیروئیدیسم کاذب
نیاز بیش از حد به PTH
هیپرکسفاتمی شدید و حاد
لیز تومور
نارسایی حاد کلیوی
رابدومیولیز
اوستئیت فیبروزا بعد از باراتیروئیدکتومی

اندازه‌گیری شود.

داروهایی مانند پروتامین، هپارین و گلوکاگون ممکن است باعث هیپوکلسمی گذرا شوند. این اشکال هیپوکلسمی، معمولاً با تتانی همراه نیست و با بهتر شدن وضعیت طبی کلی، برطرف می‌شود. هیپوکلسمی بعد از تزریقات مکرر خون سیتراته، معمولاً به سرعت برطرف می‌شود.

هیپوکلسمی در بیماران مبتلا به پانکراتیت حاد، در طی التهاب حاد ادامه می‌یابد و میزان آن با شدت پانکراتیت تغییر می‌کند. علت هیپوکلسمی، نامشخص مانده است. میزان PTH، پایین، طبیعی یا بالا گزارش شده است؛ و مقاومت نسبت به PTH و اختلال در ترشح PTH هر دو به‌عنوان

از جمله نقص تکاملی تیموس یا نارسایی عملکردی سایر اعضای غدد درون ریز از جمله آدرنال، تیروئید یا تخمدان، اتفاق می افتد (فصل ۴۰۸). هیپوپاراتیروئیدیسم ارثی اغلب در نخستین دهه زندگی تظاهر می یابد اما ممکن است بعداً ظاهر شود.

نقایص ژنتیکی مرتبط با هیپوپاراتیروئیدی می توانند نشان دهنده پیچیدگی روند شکل گیری ارگان ها، بیوسنتز و ترشح هورمون، و الگوهای مختص بافت در عملکرد اجرایی درون ریز باشند (شکل ۵-۴۲۴). هیپوپاراتیروئیدی اغلب به تنهایی و جداگانه رخ می دهد، و این حاکی از یک اختلال عملکردی بسیار اختصاصی است. اگر هیپوپاراتیروئیدی با سایر نقایص تکاملی یا عضوی همراه باشد، درمان هیپوکسمی هنوز هم می تواند مؤثر باشد.

یک شکل از هیپوپاراتیروئیدیسم، با نقص تکاملی تیموس و غده پاراتیروئید همراه است که سندرم دی ژرژ<sup>۱</sup> یا سندرم ولوکاردیوفاسیال<sup>۲</sup> خوانده می شود. نقص های مادرزادی قلبی عروقی، صورتی و سایر نقص های تکاملی وجود دارند و ممکن است بیماران در اوایل خردسالی به علت عفونت های شدید، هیپوکسمی و تشنج با درگیری های قلبی عروقی فوت کنند. ممکن است بیماران تا دوران بزرگسالی زنده بمانند، و شکل های خفیف تر و ناکامل این سندرم وجود داشته باشد. اغلب موارد بیماری، تک گیر است اما شکل اتوزومال غالب که در آن حذف های کوچک در کروموزوم ۱۱، ۲۲ وجود دارد نیز ذکر شده است. حذف های کوچکتر در کروموزوم ۲۲، در شکل ناقص سندرم دی ژرژ دیده می شود. این شکل ناقص سندرم، در کودکان یا نوجوانانی که ابتدائاً با نارسایی غده پاراتیروئید تظاهر پیدا می کنند، دیده می شود. این نقص کروموزوم ۲۲ را اکنون *DSGI* می نامند؛ به تازگی، در کروموزوم ۱۰p نیز نقصی شناسایی شده است که *DSG2* نامیده می شود. فنوتیپ های این دو نقص شبیه به یکدیگرند. مطالعاتی که بر روی نقص کروموزوم ۲۲ انجام شده است، به شناسایی یک فاکتور رونویسی به نام *TBX1* منجر شده است. حذف های ژن ارتولوگ در موش، فنوتیپی ایجاد می کند که شبیه این سندرم در انسان است.

نقص تکاملی دیگری با توارث اتوزوم غالب، و تظاهرات

قاعده ای مغز و سندرم های خارج هرمی<sup>۱</sup>، در هیپوپاراتیروئیدیسم ارثی شایع ترند و در مراحل ابتدایی تری از بیماری، اتفاق می افتند. در دهه های قبل، هیپوپاراتیروئیدیسم اکتسابی ثانویه به جراحی گردن، نسبت به هیپوپاراتیروئیدیسم ارثی، شایع تر بود، اما فراوانی نارسایی پاراتیروئیدی ناشی از جراحی، به سبب بهبود روش های جراحی که غدد پاراتیروئید را حفظ می کنند و همچنین افزایش استفاده از درمان غیرجراحی برای هیپرتیروئیدیسم، کاهش یافته است. هیپوپاراتیروئیدیسم کاذب، بیشتر ناشی از عملکرد غیرمؤثر *PTH* است تا نارسایی تولید *PTH* توسط غده پاراتیروئید، و ممکن است چندین تظاهر مشترک با هیپوپاراتیروئیدیسم از جمله کلسیفیه شدن خارج استخوانی و تظاهرات خارج هرمی مثل حرکات کره آلتوز و دیستونی را دارا باشد.

ممکن است ادم پایی و افزایش فشار داخل جمجمه ای در هر دو شکل ارثی یا اکتسابی هیپوپاراتیروئیدیسم ایجاد شود. همچنین تغییرات مزمن ناخن های انگشتان، مو و کاتاراکت عدسی ایجاد می شود که آخری معمولاً با درمان هیپوکسمی، قابل بازگشت است. تظاهرات پوستی خاصی از جمله آلופسی و کاندیدیاز، مشخصه هیپوپاراتیروئیدیسم ارثی همراه با نقص چند غده ای خود ایمن است (فصل ۴۰۸).

هیپوکسمی مرتبط هیپومیزی می، با هر دو نقص آزاد شدن *PTH* و اختلال پاسخ دهی به هورمون، همراه می شود. بیماران مبتلا به هیپوکسمی، ثانویه به هیپومیزی، یا *PTH* ندارند یا اگر دارند سطح آن در گردش خون پایین است که نشان دهنده این است که با وجود حداکثر تحریک فیزیولوژیک از طریق هیپوکسمی، آزاد شدن هورمون کاهش یافته است. سطوح *PTH* پلاسما با تصحیح هیپومیزی به سطح طبیعی بازمی گردد. بنابراین هیپوپاراتیروئیدیسم همراه با سطح پایین *PTH* خون، می تواند ناشی از نارسایی غددی ارثی، نارسایی غددی اکتسابی یا نقص عملکردی حاد ولی قابل برگشت غده (هیپومیزی می) باشد.

### اختلالات ژنتیکی و هیپوپاراتیروئیدیسم ارثی

هیپوپاراتیروئیدیسم ارثی می تواند به صورت بخشی مجزا و بدون سایر تظاهرات غدد درون ریز یا تظاهرات پوستی، اتفاق بیافتد. به طور معمول تر، این اختلال به همراه سایر اختلالات

1- extrapyramidal syndroms

2- DiGeorge

3- Velocardiofacial

هیپوپاراتیروئیدیسم در دو اختلال همراه با نقص عملکرد میتوکندریایی و میوپاتی دیده می‌شود، یکی سندرم *Kearns-Sayre* (KSS) شامل افتالموپلزی و رتینوپاتی پیگمانتر و دیگری سندرم *MELAS* (شامل انسفالوپاتی میتوکندریایی، اسیدوز لاکتیک، و حملات شبه‌سکته مغزی) است. جهش‌ها یا حذف‌های صورت گرفته در ژن‌های میتوکندریایی، مشخص شده‌اند.

شکل‌های مختلفی از هیپوپاراتیروئیدی، که همگی شیوع اندکی دارند، به شکل نقایص مجزایی رخ می‌دهند؛ مکانیسم‌های ژنتیکی مسبب آنها متفاوت است. این نقایص به روش‌های اتوزوم غالب، اتوزوم مغلوب، و وابسته به X به ارث می‌رسند. سه نقص مجزای اتوزومی که ژن پاراتیروئید را درگیر می‌کند شناسایی شده است: یکی از آنها غالب، و دو تای دیگر مغلوب هستند. در شکل غالب، یک جهش نقطه‌ای در توالی علامتی<sup>۱</sup> رخ داده است؛ توالی علامتی مذکور، ناحیه بسیار مهمی است که در نقل و انتقال داخل سلولی پیش‌ساز هورمون نقش دارد. جهش Arg به جای Cys، در پردازش پیش‌ساز هورمون اختلال ایجاد می‌کند و تصور می‌شود باعث بروز یک پاسخ سلولی آپوپتوزی می‌شود و به همین علت به صورت منفی غالب بروز می‌کند. دو شکل دیگر، توارث مغلوب دارند. یک جهش نقطه‌ای از شکسته شدن پیش‌ساز PTH جلوگیری می‌کند، ولی برای ایجاد هیپوپاراتیروئیدی، به هر دو آلل نیاز دارد. مورد سوم، یک تغییر منفرد باز نوکلئوتیدی است که سبب بروز نقص در پیرایش اگزون می‌شود؛ اگزونی که حذف شده، حاوی پروموتور است، و لذا ژن به حالت خاموشی درمی‌آید. شکلی از هیپوپاراتیروئیدی وابسته به X مغلوب در جنس مذکر توصیف شده است و محل نقص آن در کروموزوم Xq۲۶-q۲۷ تعیین شده که شاید دربرگیرنده ژن *SOX3* باشد.

ناهنجاری‌های گیرنده حسگر کلسیم (CaSR) در سه اختلال هیپوکلسمی مجزا شناسایی شده‌اند. همه این ناهنجاری‌ها نادرند، ولی لااقل ۱۰ جهش متفاوت ایجادکننده عملکرد، در یکی از شکل‌های هیپوکلسمی، موسوم به

هیپوپاراتیروئیدی، ناشنایی، و دیس‌پلازی کلیوی (HDR)، در سطح ژنتیکی مورد مطالعه قرار گرفته است. ناهنجاری‌های سیتوزنتیک در برخی (ولی نه همه) خانواده‌های مبتلا، شامل نقایص جابجایی در کروموزوم ۱۰ هستند (مثل سندرم دی‌ژرژ). مع هذا، فقدان نقص ایمنی و نقایص قلبی، این دو سندرم را از هم مجزا می‌کند. موش‌های آزمایشگاهی، و همچنین تحلیل حذفی در بعضی از بیماران HDR، به فاکتور رونویسی GATA3 اشاره می‌کنند، که در تکامل رویانی مهم است و در روند تکامل کلیه، ساختمان‌های گوش، و غدد پاراتیروئید، بیان می‌شود.

زوج دیگری از اختلالات تکاملی مرتبط با هم که غدد پاراتیروئید را درگیر می‌کنند نیز شناسایی شده‌اند. تظاهرات سندرم *Kenney-Caffey* نوع I عبارت‌اند از: هیپوپاراتیروئیدی، کوتاهی قد، اوستئواسکلروز، و استخوان‌های قشری ضخیم. نقص دیگری که در خاورمیانه و به ویژه در عربستان سعودی دیده می‌شود، سندرم *Sanjad-Sakati* نام دارد، و تظاهرات آن هم شامل نقصان رشد و سایر ویژگی‌های دیس‌مورفیک است. این سندرم، که به وضوح توارث اتوزوم مغلوب دارد، یک ژن در کروموزوم ۱q۴۲-q۴۳ را درگیر می‌کند. هر دوی این سندرم‌ها، ظاهراً یک پروتئین چاپرون موسوم به *TBCE* را درگیر می‌کنند که با عملکرد توبولین در ارتباط است. اخیراً،

یک نقص در FAM111A به عنوان علت سندرم *lesneey-Caffey* نوع ۲ شناسایی شده است.

هیپوپاراتیروئیدیسم می‌تواند در ارتباط با یک سندرم پیچیده ارثی و خود ایمنی ایجاد شود که موجب نارسایی آدرنال‌ها، تخمدان‌ها، سیستم ایمنی و پاراتیروئیدها به همراه کاندیدیز جلدی مخاطی راجعه، آلپسی، ویتلیگو و کم‌خونی کننده، می‌شود (فصل ۴۰۸). ژن مسئول بر روی کروموزوم ۲۱q۲۲،۳ مشخص شده است. فرآورده پروتئینی آن که مشابه یک عامل نسخه‌برداری است، AIRE (تنظیم‌کننده خودایمنی)<sup>۱</sup> نامیده شده است. جهش کدون توقف‌دهنده، در بسیاری از خانواده‌های فنلاندی مبتلا به این اختلال اتفاق می‌افتد. معمولاً به این اختلال، عنوان نقص چند غده‌ای خودایمنی<sup>۲</sup> نوع ۱۱ اطلاق می‌شود. جهش دیگری در AIRE (Y85C) به طور معمول در یهودی‌هایی با نژاد عراقی و ایرانی دیده می‌شود.

1- autoimmune regulator

2- polyglandular autoimmune deficiency

3- signal sequence

## هیپوپاراتیروئیدیسم اکتسابی

هیپوپاراتیروئیدیسم اکتسابی مزمن، معمولاً حاصل خارج شدن غیر عمدی همه غدد پاراتیروئید، در طی جراحی است. در برخی موارد، همه بافت خارج نمی‌شود اما بافت باقی‌مانده متحمل از بین رفتن تغذیه عروقی، ثانویه به تغییرات فیبروتیک پس از جراحی گردن می‌شود. در گذشته، شایع‌ترین علت هیپوپاراتیروئیدیسم اکتسابی، جراحی به جهت هیپرتیروئیدیسم بود. در حال حاضر هیپوپاراتیروئیدیسم معمولاً بعد از جراحی به جهت هیپوپاراتیروئیدیسم، در زمانی اتفاق می‌افتد که جراح برای اجتناب از برداشت میزان ناکافی از بافت و در نتیجه باقی ماندن هیپوپاراتیروئیدی، میزان بسیار زیادی از بافت را خارج می‌سازد. ممکن است در تمام بیماران مبتلا به هیپوپاراتیروئیدیسم بعد از عمل، عملکرد پاراتیروئید به‌طور کامل از بین نرفته باشد.

علل نادرتر هیپوپاراتیروئیدیسم مزمن اکتسابی، شامل آسیب ناشی از پرتوئابی در نتیجه درمان هیپرتیروئیدی با ید رادیواکتیو و آسیب دیدن غدد پاراتیروئید در بیماران مبتلا به هموکروماتوز یا هموسیدروز بعد از انتقال خون مکرر، است. ممکن است عفونت، یکی یا بیش از یکی از غدد پاراتیروئید را درگیر کند، اما معمولاً باعث هیپوپاراتیروئیدیسم نمی‌شود، چرا که به‌ندرت هر چهار غده درگیر می‌شوند.

هیپوپاراتیروئیدیسم گذرا، به دنبال جراحی انجام شده جهت هیپوپاراتیروئیدیسم شایع است. بعد از دوره متغیری از هیپوپاراتیروئیدیسم، ممکن است عملکرد طبیعی پاراتیروئید به علت هیپرپلازی یا بهبودی در بافت باقی مانده، بازگشت کند. گاهی بهبودی چندین ماه بعد از جراحی حاصل می‌شود.

## هیپوپاراتیروئیدیسم اکتسابی و

## درمان

### ارثی

درمان هیپوپاراتیروئیدیسم اکتسابی و ارثی، شامل جایگزین کردن ویتامین D با  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  (کلسی‌تریول)، به همراه کلسیم خوراکی به میزان زیاد است. در بیشتر بیماران، سطح کلسیم و فسفات خون به میزان رضایت‌بخشی تنظیم می‌شود اما بعضی از بیماران نسبت

هیپرکلسیوری هیپوکلسمیک اتوزوم غالب<sup>۱</sup> (ADHH) یافت شده است. گیرنده مذکور، سطح کلسیم محیط را چنان حس می‌کند که گویی بیش از حد بالا است و لذا ترشح PTH را سرکوب می‌کند و منجر به هیپوکلسمی می‌شود. این هیپوکلسمی به دلیل فعالیت سرشتی گیرنده در لوله‌های کلیوی تشدید می‌شود و به دفع نامتناسب کلسیم از کلیه منجر می‌شود. تشخیص این سندرم مهم است، چون تلاش برای درمان این هیپوکلسمی با آنالوگ‌های ویتامین D و افزایش کلسیم خوراکی، سبب تشدید ترشح کلسیم در ادرار می‌شود (در حد چند گرم یا بیشتر در هر ۲۴ ساعت)، و با تشکیل سنگ و کلسیفیکاسیون نابجا، به آسیب غیرقابل برگشت کلیوی منجر می‌شود.

سایر علل هیپوپاراتیروئیدی مجزا عبارت‌اند از: ایجاد جهش‌های غیرفعال‌کننده و هوموزیگوت در فاکتور رونویسی ویژه پاراتیروئید (GCM2) که به شکل اتوزوم مغلوب بیماری منجر می‌شود، یا جهش‌های نقطه‌ای هتروزیگوت در GCM2 که اثر منفی غالب بر پروتئین طبیعی دارند و بنابراین شکل اتوزوم غالب بیماری را ایجاد می‌کنند. علاوه بر این، جهش‌های هتروزیگوت در G11 (یکی از دو پروتئین پیام‌رسان در مسیر CaSR) به عنوان علتی برای هیپوپاراتیروئیدی اتوزوم غالب شناخته شده است.

سندرم بارتر (Bartter) شامل گروهی از اختلالات همراه با اختلالات الکترولیتی و توازن اسید و باز است که گاه با نفروکلسینوز و تظاهرات دیگر همراه هستند. چند نوع از کانال‌های یونی یا ناقل‌ها درگیر هستند. شگفت آنکه، در سندرم بارتر نوع V، اختلالات الکترولیت‌ها و pH مشابه سایر سندرم‌ها است، ولی به نظر می‌رسد که علت آن، بروز جهش ایجادکننده عملکرد در CaSR باشد. این نقص ممکن است شدیدتر از ADHH باشد و به همین دلیل است که تظاهرات آن، فراتر از هیپوکلسمی و هیپرکلسیوری است.

همانند اختلالات خودایمنی که CaSR را مسدود می‌کنند (و پیش از این، تحت عنوان اختلالات هیپرکلسمیک تشریح شدند)، اتوآنتی‌بادی‌هایی وجود دارند که لاقبل به صورت گذرا، CaSR را فعال می‌کنند و به سرکوب ترشح PTH و هیپوکلسمی منجر می‌شوند. شدت این اختلالات ممکن است افزایش و کاهش پیدا کند.



کاهش ترشح کلسیم ادراری (جهت حفظ کلیه در برابر آسیب‌ها) را تسهیل می‌کند. با این حال هنوز تجویز PTH برای درمان هیپوپاراتیروئیدی تأیید نشده است.

**هیپومینیمی** هیپومینیمی شدید ( $> 0.4 \text{ mmol/L}$ ؛  $> 0.8 \text{ meq/L}$ ) با هیپوکلسمی مرتبط است (فصل ۴۲۳). تصحیح کمبود منیزیم کل بدن، منجر به بهبود سریع هیپوکلسمی می‌شود. حداقل دو علت برای هیپوکلسمی وجود دارد: اختلال در ترشح PTH و کاهش پاسخ‌دهی نسبت به PTH. **برای توضیح بیشتر در مورد علل و درمان هیپومینیمی به فصل ۴۲۳ مراجعه کنید.**

اثرات منیزیم بر روی ترشح PTH مشابه اثرات کلسیم است. هیپومینیمی، ترشح PTH را سرکوب و هیپومینیمی آن را تحریک می‌کند. با وجود این، اثرات منیزیم بر ترشح PTH در حالت طبیعی بسیار اندک است، چرا که اثرات کلسیم غالب است. نسبت به کلسیم، تغییرات بیشتری در منیزیم لازم است تا ترشح هورمون تحت تأثیر واقع شود. با وجود این انتظار می‌رود هیپومینیمی، ترشح هورمون را افزایش دهد. بنابراین متعجب‌کننده است که دریاییم هیپومینیمی شدید با کاهش ترشح PTH همراه است. توضیح این تناقض این است که هیپومینیمی شدید و مزمن منجر به کمبود منیزیم داخل سلولی می‌شود که با ترشح و پاسخ‌دهی محیطی نسبت به PTH، تداخل می‌کند. مکانیسم اختلالات سلولی ایجاد شده به وسیله هیپومینیمی مشخص نشده است، با وجود این اثرات آن بر آدنیلات سیکلاز (که منیزیم کوفاکتور آن است) مطرح شده است.

در هیپومینیمی شدید، سطح PTH یا غیرقابل سنجش است یا با وجود تحریک توسط هیپوکلسمی شدید، به‌طور نامتناهی پایین بوده و اشباع ناگهانی منیزیم منجر به افزایش سریع سطح PTH می‌شود. سطح فسفات سرم اغلب برخلاف حالت هیپوپاراتیروئیدیسم اکسایمی یا ایدیوپاتیکی، افزایش نمی‌یابد. این مسأله احتمالاً به این علت است که کمبود فسفات در موارد بسیاری با هیپومینیمی همراه می‌شود (فصل ۳۹۳).

از بین رفتن پاسخ‌دهی محیطی نسبت به PTH نیز در برخی بیماران ایجاد می‌شود که با پاسخ زیر حد طبیعی در دفع ادراری فسفر و AMP حلقوی، بعد از تجویز PTH

به تنظیم کلسیم مقاومت نشان داده، سازش‌ناپذیرند و تمایل دارند بین وضعیت هیپوکلسمی و هیپرکلسمی در نوسان باشند. برای بسیاری از بیماران، ویتامین D با دوز ۱ تا  $3 \text{ mg/d}$  ( $40,000$  تا  $120,000 \text{ U/d}$ ) به همراه حداقل ۱ g کلسیم عنصری، کافی است. محدوده وسیع دوزهای مصرفی، بازگوکننده این است که از بیماری به بیمار دیگر، نحوه برخورد تغییر کرده و نیاز به تنظیم دقیق در هر بیمار وجود دارد. در مقایسه با نیازهای معمول روزانه افراد دارای پاراتیروئید طبیعی که  $200 \text{ U/d}$  ویتامین D است (در افراد مسن‌تر، تا  $800 \text{ U/d}$ )، دوزهای بالای ویتامین D (تا ۱۰۰ برابر)، کاهش میزان تبدیل ویتامین D به  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  را بازگو می‌کند. در حال حاضر بسیاری از پزشکان، ۰.۵ تا  $1 \mu\text{g}$  کلسی‌تریول برای درمان چنین بیمارانی به کار می‌برند، به‌خصوص اگر کنترل آنها مشکل باشد. زمانی که ویتامین D قطع می‌شود (به علت ذخیره شدن در بافت چربی) چندین هفته زمان نیاز است تا اثرات بیولوژیک آن محو شود ولی در مقایسه، کلسی‌تریول نیاز به چند روز زمان دارد که نشان دهنده سرعت بالای بازگردش آن است.

کلسیم و ویتامین D خوراکی، تعادل کلی کلسیم فسفات را بازمی‌گرداند اما موجب بازگشت کاهش بازجذب ادراری کلسیم که مشخصه هیپوپاراتیروئیدیسم است، نمی‌شود. بنابراین باید به دقت مراقب دفع بیش از حد کلسیم ادراری بعد از درمان جایگزینی ویتامین D و کلسیم بود. در غیر این‌صورت نفروکلستینوز سنگ‌های کلیوی می‌توانند ایجاد شوند و خطر نارسایی مزمن کلیوی افزایش می‌یابد. دیورتیک‌های تیازیدی، در بیماران هیپوپاراتیروئیدی که ویتامین D دریافت می‌کنند، میزان کلسیم ادراری را به میزان حداکثر  $100 \text{ mg/d}$  کاهش می‌دهند. این میزان در صورتی بوجود می‌آید که بیمار بر روی رژیم کم سدیم نگاه داشته شود. به نظر می‌رسد استفاده از تیازیدها، در کاهش شدت هیپرکلسمی‌اوری مثرتر باشد و مراقبت هر روزه این بیماران را راحت‌تر کند.

اکنون تجویز غیرخوراکی PTH [به صورت PTH (۱-۳۴) یا PTH (۱-۸۴)] به بیماران هیپوپاراتیروئیدی در چند کار آزمایی بالینی انجام شده که حفظ کلسیم سرم و

غیرمؤثر PTH، پاتوفیزیولوژی متفاوتی دارد. PHP از هیپوپاراتیروئیدیسم (که در آن سنتز PTH نقص دارد) تقلید می‌کند و با هیپوکلسمی و هیپر فسفاتمی تظاهر می‌یابد، ولی سطح PTH در آن بالا است. علت اختلال، نقص در فعال شدن وابسته به PTH در مجموعه تحریکی پروتئین G یا پروتئین کیناز A است که منجر به نارسایی PTH در افزایش AMP حلقوی داخل سلولی یا پاسخ به سطح افزایش یافته AMP حلقوی می‌شود (مطالب بعدی ملاحظه گردد).

**نارسایی مزمن کلیه** بهبود درمان طبی نارسایی مزمن کلیوی (CKD) در حال حاضر به بسیاری از بیماران امکان بقای طولانی مدت و کافی برای ایجاد تابلوهای استئودیسτροφی کلیوی را می‌دهد، که برای اجتناب از عوارض بیشتر باید از بروز آن جلوگیری کرد. امروزه، اختلال تولید  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ، به عنوان عامل اصلی ایجاد کمبود کلسیم، هیپوپاراتیروئیدیسم ثانویه و بیماری استخوانی شناخته می‌شود. هیپر فسفاتمی به طور مشخص تنها در مراحل بعدی نارسایی مزمن کلیوی رخ می‌دهد. سطوح پایین  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  ناشی از افزایش تولید FGF23 در استخوان در ایجاد هیپوکلسمی نقش اساسی دارد. حالت یورمیک نیز باعث اختلال جذب روده‌ای، با مکانیسم‌هایی غیر از نقص متابولیسم ویتامین D می‌شود. با وجود این، درمان با مقادیر بالاتر از حد فیزیولوژیک ویتامین D یا کلسی‌تریول، جذب کلسیمی مختل شده را تصحیح می‌کند. از آنجایی که افزایش سطح FGF23 حتی در مراحل اولیه نارسایی کلیوی دیده می‌شود و با افزایش مرگ و میر و هایپر تروفی بطن چپ نیز همراهی داشته است، در حال حاضر رویکردهایی برای کاهش جذب روده‌ای فسفات در اوایل سیر بیماری کلیوی و در نتیجه کاهش سطح FGF23 مورد توجه هستند. در عین حال، نگرانی در مورد احتمال افزایش سطح FGF23 با مصرف مکمل‌های ویتامین D در نارسایی مزمن کلیوی بروز کرده است. اگرچه آنالوگ‌های ویتامین D، بقای این دسته از بیماران را بهبود می‌بخشند، اما اغلب افزایش FGF23 نیز قابل توجه است.

در نارسایی کلیوی، هیپر فسفاتمی از طریق چندین مکانیسم از جمله رسوب خارج استخوانی کلسیم و فسفات، اختلال در تأثیر PTH بر جذب استخوانی و کاهش تولید

بروزن‌زاد به بیمارانی که هیپوکلسمیک و هیپومینزمیک هستند به اثبات می‌رسد. هم کاهش ترشح PTH و هم نبود پاسخ کلیوی نسبت به تجویز PTH، می‌تواند در یک بیمار اتفاق بیافتد. زمانی که اشباع سریع منیزیوم اتفاق می‌افتد، بازگشت سطح PTH به میزان طبیعی یا بالاتر از طبیعی ممکن است چند روز قبل از طبیعی شدن کلسیم سرم رخ دهد.

### هیپومینزمی

### درمان

اشباع منیزیوم وضعیت را اصلاح می‌کند، تجویز منیزیوم باید به صورت تزریقی باشد. باید به جبران کمبود داخل سلولی که ممکن است به میزان قابل توجهی هم باشد، توجه گردد. بعد از تجویز منیزیوم وریدی، ممکن است منیزیوم سرم به طور گذرا به حد طبیعی بازگردد، ولی اگر درمان جایگزینی کافی نباشد، منیزیوم سرم مجدداً پایین خواهد آمد. اگر علت هیپومینزمی، دفع کلیوی منیزیوم باشد، ممکن است منیزیوم به طور طولانی مدت و به منظور اجتناب از عود علایم، داده شود (فصل ۴۲۳).

### PTH بی‌اثر

PTH به میزان کافی فعال نیست تا به طور کامل از هیپوکلسمی پیشگیری کند (اگرچه برای مثال، فعالیت دفع فسفات در ادرار را حفظ می‌کند). این مشکل زمانی رخ می‌دهد که مجموعه پیام‌رسان پروتئینی PTH1R ناقص باشد (که در اشکال مختلف هیپوپاراتیروئیدی کاذب [PHP] دیده می‌شود و در ادامه تسریع شده‌اند)؛ در این حالت عملکرد PTH در تسریع جذب کلسیم خوراکی، به علت کمبود ویتامین D یا بی‌اثر بودن ویتامین D (نقص‌های گیرنده‌ای یا سنتز ویتامین D) مختل می‌شود و یا در نارسایی مزمن کلیوی، عملکرد PTH در جهت افزایش کلسیم، اختلال می‌یابد.

به طور مشخص، در وضعیت کمبود ویتامین D، هیپر فسفاتمی از هیپوکلسمی شدیدتر است چرا که افزایش ترشح PTH که فقط تا حدودی در بالا بردن کلسیم خون مؤثر است، قادر به تسریع دفع ادراری فسفات است. از سوی دیگر، PHP نسبت به سایر اختلالات عملکرد

ممکن است به منظور جلوگیری از افزایش GFG23 و اثرات خارج از چارچوب آن، نیاز به شروع زودتر این درمان در سیر بیماری کلیوی، وجود داشته باشد.

### کمبود ویتامین D ناشی از رژیم غذایی و / یا

**مواجهه ناکافی با نور خورشید** در ایالات متحده، کمبود ویتامین D ناشی از مصرف ناکافی فرآورده‌های لبنی غنی شده با ویتامین D، نداشتن مکمل ویتامینی و کاهش مواجهه با نور خورشید در افراد مسن، به‌خصوص در طی زمستان و در عرض‌های جغرافیایی شمالی، نسبت به آنچه پیشتر مشخص شده بود، شایع‌تر است. بیوپسی‌های استخوان بیماران مسن مبتلا به شکستگی هیپ (جهت تأیید استئومالاسی) و سطوح غیرطبیعی متابولیت‌های ویتامین D، PTH، کلسیم و فسفات نشان می‌دهد که ممکن است کمبود ویتامین D در حدود ۲۵٪ از بیماران مسن، به‌خصوص در عرض‌های شمالی ایالات متحده وجود داشته باشد. در این بیماران غلظت  $25(OH)D$  ۲۵ یا در قسمت پایینی محدوده طبیعی یا کمتر از حد طبیعی است. بررسی هیستومورفومتری کمی<sup>۲</sup> نمونه‌های بیوپسی استخوانی در این افراد، پهن شدن شکاف‌های استئوئید را نشان می‌دهد که بر استئومالاسی منطبق است (فصل ۴۲۳). ترشح بیش از حد PTH، به جهت تمایل به پایین افتادن کلسیم خون، به‌صورت جبرانی ایجاد می‌شود اما باعث دفع کلیوی فسفات و در نتیجه استئومالاسی نیز می‌شود.

درمان شامل جایگزینی ویتامین D و کلسیم به میزان کافی تا زمانی است که کمبودها تصحیح شوند. به‌ندرت در افراد مسن، هیپوکالسمی شدید به علت کمبود نسبتاً شدید ویتامین D ایجاد می‌شود اما کمبود ویتامین D باید در تشخیص افتراقی هیپوکالسمی خفیف، مد نظر باشد.

هیپوکالسمی خفیف، هیپرپاراتیروئیدی ثانویه، هیپوفسفاتی شدید، و انواع مختلفی از کمبودهای تغذیه‌ای، در بیماری‌های گوارشی رخ می‌دهند. اختلال عملکرد سلول کبدی می‌تواند سطح  $25(OH)D$  را کاهش دهد، چنانکه در سیروز صفراوی یا سیروز باب کبدی رخ می‌دهد، و سوء جذب ویتامین D و متابولیت‌های آن [ شامل  $1,25(OH)_2D$  ]،

$1,25(OH)_2D$  توسط بافت کلیوی باقی مانده، سطح کلسیم سرم را پایین می‌آورد.

### درمان نارسایی مزمن کلیوی

درمان نارسایی مزمن کلیوی (فصل ۳۳۵) شامل درمان مناسب بیماران در مراحل قبل از دیالیز و تصحیح رژیم‌ها در زمانی است که دیالیز آغاز می‌شود. باید به محدود کردن فسفات رژیم غذایی توجه شود. باید از مصرف آنتی‌اسیدهای حاوی آلومینیوم که به فسفات متصل می‌شوند خودداری کرد تا مشکل مسمومیت با آلومینیوم رخ ندهد. کلسیم خوراکی به میزان کافی (معمولاً ۱ تا  $2g/d$ ) باید مصرف شود و با  $0.25$  تا  $1\mu g/d$  کلسی‌تریول یا سایر اشکال فعال ویتامین D تکمیل شود. هر بیمار باید به‌طور دقیق پایش شود. هدف درمان، بازگرداندن تعادل طبیعی کلسیم است تا از استئومالاسی و هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه شدید اجتناب شود (معمولاً توصیه می‌شود سطح PTH بین ۱۰۰ تا  $300pg/mL$  حفظ شود)؛ همچنین با این عمل، برپایه شواهد مربوط به تغییرات ژنتیکی و افزایش رشد‌های تک‌دومانی غدد پاراتیروئید در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی مزمن، از تبدیل شدن هیپرپاراتیروئیدی ثانویه به هیپرپاراتیروئیدی خودکار جلوگیری می‌شود. کاهش هیپرفسفاتی و بازگرداندن میزان جذب طبیعی روده‌ای کلسیم از طریق تجویز کلسی‌تریول، می‌تواند سطح کلسیم خون را اصلاح کرده، تظاهرات هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه را بهبود بخشد. از آنجایی که بیماری استخوان غیرپویا<sup>۱</sup> با سطح پایین PTH ایجاد می‌شود، این مسأله مهم است که با وجود آگاهی از اثرات سودمند کنترل هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه، این سرکوب بیش از حد غدد پاراتیروئید اجتناب شود. این بیماران احتمالاً باید به دقت توسط سنجش PTH پایش شوند. روش‌های سنجش صرفاً باید PTH با طول کامل (۸۴-۱) را شناسایی کنند تا اطمینان حاصل شود که PTH دارای فعالیت زیستی اندازه‌گیری شده است، نه قطعات مهارکننده و غیرفعال PTH. استفاده از ترکیبات متصل‌شونده به فسفات مانند Sevelamer تنها برای مرحله نهایی بیماری کلیوی (ESRD) تأیید شده است. اما

1- adynamic

2- Quantitative histomorphometry

D نوع II از مقاومت اعضای انتهایی نسبت به متابولیت فعال،  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ، حاصل می‌شود. ویژگی‌های بالینی این بیماری، مشابه تظاهرات اختلال نوع I است و شامل هیپوکالسمی، هیپوفسفاتیسمی، هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه و ریکتز است، ولی آلوپسی ناکامل یا کامل نیز در این اختلال وجود دارد. سطح  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  در پلاسما افزایش یافته است که با عدم پاسخ‌دهی اعضا انتهایی مطابقت دارد. این اختلال به علت وقوع جهش‌هایی در ژن کدکننده گیرنده ویتامین D ایجاد می‌شود. درمان این اختلال مشکل است و به انقباض یون منظم و معمولاً شبانه کلسیم نیاز دارد، که به میزان چشمگیری رشد را بهبود می‌بخشد ولی رشد مو را باز نمی‌گرداند (فصل ۴۲۳).

### هیپوپاراتیروئیدیسم کاذب<sup>۲</sup> (PHP) PHP

نشان‌دهنده گروهی از اختلالات وراثتی مجزا است. بیماران مبتلا به نشانه‌ها و علائم هیپوکالسمی، همراه با نقص‌های بارز اسکلتی و تکاملی مشخص می‌شوند. هیپوکالسمی، ناشی از نقص پاسخ‌دهی نسبت به PTH است که احتمالاً به لوله‌های پروگزیمال کلیوی محدود می‌شود. هیپرپلازی پاراتیروئیدها که خود پاسخی است نسبت به هیپوکالسمی مقاوم به هورمون، باعث افزایش سطح PTH می‌شود. مطالعات بالینی و پایه‌ای، بعضی از ویژگی‌های این اختلالات از جمله طیف وسیع بالینی، پاتوفیزیولوژی، نقص‌های ژنتیکی و نحوه توارث آنها را مشخص کرده است.

طبقه‌بندی کاربردی اشکال مختلف PHP، در جدول ۴-۴۲۴ ارائه شده است. تقسیم‌بندی، بر پایه نشانه‌های عملکرد غیرمؤثر PTH (کلسیم پایین و فسفات بالا)، پایین یا طبیعی بودن پاسخ AMP حلقوی ادراری به PTH برون‌زاد، بودن یا نبودن استئودیستروپی ارثی آلبرایت<sup>۳</sup> (AHO) و سنجش غلظت زیرواحد  $G_{\alpha}$  از آنزیم آدنیلات سیکلاز، صورت می‌پذیرد. با استفاده از این معیارها، چهار نوع از این اختلالات وجود دارد: PHP نوع Ia و Ib، هیپوپاراتیروئیدیسم کاذب<sup>۴</sup> (PPHP) و PHP نوع II.

ممکن است در انواع مختلفی از بیماری‌های ارثی یا اکتسابی روده رخ دهد. هیپوکالسمی فی نفسه می‌تواند استئاتوره ایجاد کند، که به دلیل نقص تولید آنزیم‌های لوزالمعده و نمک‌های صفراوی است. بسته به نوع اختلال، می‌توان ویتامین D یا متابولیت‌های آن را به صورت تزریقی تجویز کرد، و از این طریق، ایجاد سطح خونی کافی از متابولیت‌های فعال آن را تضمین نمود.

**اختلال متابولیسم ویتامین D.** درمان ضد تشنج درمان ضد تشنج با هر یک از چندین داروی موجود، با افزایش تبدیل ویتامین D به ترکیبات غیرفعال و/یا ایجاد مقاومت در برابر اثر آن، موجب ایجاد کمبود اکتسابی ویتامین D می‌شود. هرچه قدر ویتامین D موجود در رژیم غذایی کمتر باشد، احتمال بیشتری وجود دارد که درمان ضد تشنجی باعث اختلال در مواد معدنی و متابولیسم استخوان شود.

ریکتز وابسته به ویتامین D نوع I ریکتز وابسته به ویتامین D نوع II که قبلاً ریکتز کاذب مقاوم به ویتامین D<sup>۱</sup> نامیده می‌شد، متفاوت از ریکتز مقاوم به ویتامین D حقیقی است (ریکتز وابسته به ویتامین D نوع II، مطالب بعدی ملاحظه شود) و در آن شدت بیماری کمتر بوده، اختلالات بیوشیمیایی و رادیوگرافیک با دوزهای مناسب متابولیت فعال ویتامین  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ، قابل بازگرداندن است. مقادیر فیزیولوژیک کلسی تریول، بیماری را درمان می‌کند (فصل ۴۲۳). این یافته‌ها با پاتوفیزیولوژی بیماری سازگار است؛ این اختلال اتوزوم مغلوب بوده، در حال حاضر آن را ناشی از یک سری جهش‌های صورت گرفته در ژن کدکننده  $1\alpha-25(\text{OH})\text{D}$  - هیدروکسیلاز می‌دانند. هر دو آل در تمام بیماران غیرفعال شده‌اند، و هتروزیگوت‌های مرکب (که نشان‌دهنده جهش‌های متفاوت هستند) شایع‌اند.

تابلوی بالینی این بیماری شامل هیپوکالسمی، اغلب همراه با تتانی یا تشنج، هیپوفسفاتیسمی، هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه و استئومالاسی، اغلب با بدشکلی‌های اسکلتی و افزایش آلکالین فسفاتاز است. درمان شامل جایگزینی  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  با مقادیر فیزیولوژیک است (فصل ۴۲۳).

ریکتز وابسته به ویتامین D نوع II ریکتز وابسته به ویتامین

1- Pseudo-vitamin D-resistant rickets

2- pseudohypoparathyroidism

3- Albright's hereditary osteodystrophy

4- pseudopseudohypoparathyroidism



جدول ۶-۴۲۴ تقسیم‌بندی هیپوپاراتیروئیدیسم کاذب (PHP) و هیپوپاراتیروئیدیسم کاذب (PPHP)<sup>۱</sup>

نوع	هیپوکلسمی هیپرفسفاتی	پاسخ cAMP ادراری به PTH	PTH سرم	کمبود زیر واحد $G_{\alpha}$	AHO	مقاومت هورمونی غیر از PTH
PHP-1a	بله	↓	↑	بله	بله	بله
PPHP	خیر	طبیعی	طبیعی	بله	بله	خیر
PHP-1b	بله	↓	↑	خیر	خیر	بله (در برخی بیماران)
PHP-II	بله	طبیعی	↑	خیر	خیر	خیر
آکرودروستوز با مقاومت هورمونی	بله	طبیعی (ولی ↓ پاسخ فسفانوریک)	↑	خیر	بله	بله

↓، کاهش؛ ↑، افزایش؛ AHO، استئودیستروفی ارثی آلبرایت؛ PTH، هورمون پاراتیروئید.

1- pseudopseudohypoparathyroidism

زودرس اپی‌فیزها است. یافته معمول، متاکارپ‌ها و متاتارس‌های چهارم و پنجم کوتاه است. نقص‌ها معمولاً دوطرفه هستند. برآمدگی‌های استخوانی<sup>۱</sup> و انحنای رادیال به طور شایع در این بیماران دیده می‌شود.

**توارث و الگوهای ژنتیکی** نقص‌های متعددی در حال حاضر در لوکوس *GNAS* در بیماران مبتلا به PHP-Ia، PHP-Ib و PPHP شناسایی شده است. این ژن، که بر روی کروموزوم ۲۰q۱۳/۳ واقع شده، زیر واحد  $\alpha$  از پروتئین تحریکی  $G$  ( $G_{\alpha}$ ) را به همراه سایر فراورده‌ها کد می‌کند (مطالب بعدی ملاحظه شود). جهش‌های این ژن شامل اختلالات نواحی پیرایش به همراه نقص تولید mRNA، جهش‌های نقطه‌ای، جهش‌های الحاق و/یا حذفی هستند که همگی باعث تولید پروتئینی با نقص عملکردی می‌شوند؛ به طوری که ۵۰٪ کاهش در میزان فعالیت  $G_{\alpha}$  در اریتروسیت‌ها یا سایر سلول‌ها دیده می‌شود.

تجزیه و تحلیل‌های دقیق بر روی انتقال بیماری در خانواده‌های مبتلا، بسیاری از ویژگی‌های PHP-Ia، PPHP و PHP-Ib را مشخص کرده است (شکل ۷-۴۲۷). در مورد دو بیماری اول، با پیگیری‌هایی که در چندین نسل صورت گرفته، مشخص شده است که الگوی توارثی آنها منطبق با نقش‌پذیری ژنی<sup>۲</sup> است. پدیده نقش‌پذیری ژنی، صرف نظر از وجود هر گونه جهش، از طریق ایجاد متیلاسیون در لوکوس

PHP-Ia و PHP-Ib افراد مبتلا به PHP-I که شایع‌ترین شکل اختلال است، کمبود پاسخ AMP حلقوی ادراری به تجویز PTH برون‌زاد دارند. بیماران مبتلا به PHP-I به دو زیرگروه Ia و Ib تقسیم می‌شوند. شواهد مربوط به AHO و کاهش میزان/فعالیت پروتئین  $G_{\alpha}$  در سلول‌های در دسترس مانند اریتروسیت‌ها، لنفوسیت‌ها و فیبروبلاست‌ها در بیماران مبتلا به PHP-Ia دیده می‌شود. در بیماران مبتلا به PHP-Ib به طور معمول، شواهد AHO دیده نمی‌شود و فعالیت  $G_{\alpha}$  طبیعی است. PHP-Ic که گاهی به عنوان سومین شکل PHP-I مطرح می‌شود، در حقیقت نوعی از PHP-Ia است، البته در برخی آزمایشات، میزان فعالیت  $G_{\alpha}$  جهش یافته، طبیعی بوده است.

اغلب بیماران مبتلا به PHP-Ia، تابلوهایی مشخص AHO را نشان می‌دهند که شامل قامت کوتاه، صورت گرد، چاقی، اختلالات اسکلتی (براکی داکتیلی) اختلالات ذهنی و/یا کلسیفیه شدن‌های نابجا است. بیماران مانند آنچه که در هیپوپاراتیروئیدیسم حقیقی دیده می‌شود سطوح کلسیم پایین و فسفات بالا دارند. با این حال سطح PTH افزایش یافته است و وجود مقاومت نسبت به عملکرد هورمون را نشان می‌دهد.

رسوب‌های بی‌شکل کلسیم و فسفات در عقده‌های قاعده‌ای مغز، در حدود نیمی از بیماران یافت می‌شود. نقص‌های استخوان متاکارپال و متاتارسال، گاه با انگشتان کوتاه نیز همراه می‌شود که احتمالاً بازگوکننده بسته شدن

1- Exostoses

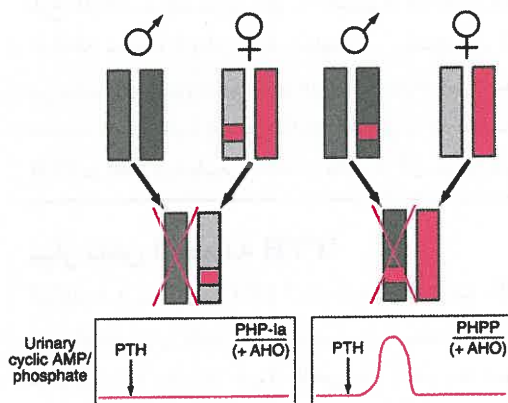
2- genetic imprinting

فرد مؤث باعث کاهش شدید پروتئین  $G\alpha$  در قشر کلیه، هیپوکالسمی و مقاومت به  $PTH$  می‌شود. فرزندانی که آلل جهش‌یافته را از پدر به ارث می‌برد، شواهدی به نفع مقاومت نسبت به  $PTH$  یا هیپوکالسمی نشان نمی‌دهد.

نقش‌پذیری به صورت انتخابی در بافت‌ها رخ می‌دهد. آلل پدری  $G\alpha$  در بسیاری از بافت‌ها خاموش نمی‌شود. بنابراین احتمال دارد که فنوتیپ AHO، که در PPHP و نیز در PHP-Ia دیده می‌شود، نمایانگر نارسایی هاپلوتیپی<sup>۱</sup> در  $G\alpha$  در دوران تکامل رویانی یا پس از تولد باشد.

مکانیسم‌های پیچیده‌ای که ژن  $GNAS$  را کنترل می‌کنند، در چالش‌های موجود در شرح بیماری‌زایی این اختلالات (به ویژه در PHP-Ib) دخیل هستند. تحقیقات بسیار دقیق‌تری بر روی خانواده‌هایی که دارای چندین فرد مبتلا به PHP-Ib هستند، و همچنین مطالعات مربوط به تنظیم پیچیده لکوس ژن  $GNAS$ ، اکنون توضیحی برای تظاهرات PHP-Ib ارائه داده‌اند. این تحقیقات نشان داده‌اند PHP-Ib به علت وقوع جهش‌های حذفی ریز در خود ژن یا بالادست لوکوس ژن  $GNAS$ ، رخ می‌دهد که این جهش‌ها باعث از دست رفتن متیلاسیون DNA در یک یا چند لوکوس آلل مادری می‌شوند (جدول ۶-۴۲۴). این تغییرات متیلاسیون، باعث خاموش شدن ژن می‌شوند. این امر باعث مقاومت لوله‌های پروگزیمال کلیه نسبت به  $PTH$  می‌شود (به نظر می‌رسد در این محل، تنها آلل مادری  $G\alpha$  بیان می‌شود).

PHP-Ib در اکثر موارد فاقد فنوتیپ AHO است؛ اما در زمینه داشتن هیپوکالسمی و هیپرفسفاتی ناشی از مقاومت نسبت به فعالیت  $PTH$  و در نتیجه کاهش AMP حلقوی ادراری در پاسخ به تجویز  $PTH$  که یک آزمون استاندارد برای تشخیص مقاومت نسبت به هورمون به شمار می‌رود، با PHP-Ia مشترک است (جدول ۶-۴۲۴). علاوه بر این هر دو این اختلالات درون‌ریز تنها در صورت به ارث رسیدن جهش از مادر ظاهر می‌شوند. ممکن است در PHP-Ib (و PHP-Ia)، پاسخ‌دهی استخوانی به جای کاهش، افزایش یافته باشد. این واقعیت بر پایه گزارش‌های موردی مطرح می‌شود که بر وجود الگوی مشابه اوستئیت



**شکل ۷-۴۲۴** نقش‌پذیری پدری مقاومت کلیوی به  $PTH$ . اختلال در دفع ادراری cAMP و فسفات در بیماران مبتلا به PHP نوع Ia دیده می‌شود. در قشر کلیوی، خاموشی انتخابی بیان ژن پدری  $G\alpha$  وجود دارد. این بیماری صرفاً در بیمارانی که ژن معیوب را از حامل مؤث اجباری (چپ) به ارث می‌برند، دیده می‌شود. اگر نقص ژنتیکی از یک حامل مرد اجباری به ارث برسد، هیچ اختلال بیوشیمیایی وجود ندارد؛ تجویز  $PTH$  باعث افزایش متناسب غلظت cAMP و فسفات ادراری (PPHP سمت راست) می‌شود. هر دو الگوی وراثتی، موجب اوستئودیستروپی ارثی آلبرایت (AHO) می‌شوند که شاید به علت نارسایی هاپلوتیپی باشد؛ یعنی هر دو نسخه ژن  $G\alpha$  باید برای تکامل طبیعی استخوان، فعال باشند.

ژنی، موجب اختلال رونویسی از آلل مادری یا پدری می‌شود (فصل ۸۲). در اغلب بافت‌ها، از هر دو آلل  $G\alpha$  رونویسی صورت می‌گیرد؛ بیان آلل پدری در برخی بافت‌ها شامل لوله‌های کلیوی پروگزیمال و تیروئید از طریق مکانیسم‌هایی که هنوز ناشناخته‌اند، خاموش می‌شود، در نتیجه به ارث رسیدن آلل ناقص پدری باعث ایجاد اختلالات هورمونی نمی‌شود. بنابراین افراد مؤث مبتلا به PHI-Ia یا PPHP، در صورت انتقال آلل حامل جهش  $GNAS$  به نسل بعد، فرزندان مبتلا به PHP-Ia خواهند داشت؛ و در مقابل اگر آلل جهش‌یافته از فرد مذکر مبتلا به هر کدام از این بیماری‌ها به ارث برسد، فرزندان به PPHP مبتلا خواهند بود. مطالعات حذف ژنی در موش‌ها، با این داده‌های انسانی هم‌خوانی دارد؛ به صورتی که توارث آلل جهش‌یافته  $G\alpha$  از

بلوغ که باید از شدت درمان با کلسیم و  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  کاسته شود) انجام شود. تفاوت در پاسخ‌دهی، لازم می‌نماید تا بهترین رژیم برای هر بیمار براساس سطح مناسب کلسیم خون و دفع ادراری کلسیم، و حفظ سطح PTH در محدوده طبیعی یا اندکی بالاتر از آن، تعیین شود.

### نیاز بیش از حد به PTH

گهگاه دفع کلسیم از ECF آنقدر شدید است که PTH نمی‌تواند آن را جبران کند. چنین وضعیت‌هایی شامل پانکراتیت حاد و شدید، هیپرفسفاتی حاد (اغلب به همراه نارسایی کلیه) و وضعیت‌هایی می‌شود که در آن خروج سریع کلسیم از مایع خارج سلولی وجود دارد. هیپوکلسمی شدید می‌تواند به سرعت ایجاد شود. PTH در پاسخ به هیپوکلسمی بالا می‌رود اما کلسیم خون را به حد طبیعی باز نمی‌گرداند.

### هیپرفسفاتی حاد و شدید

هیپرفسفاتی شدید با آسیب بافتی یا تخریب سلولی وسیع روی می‌دهد (فصل ۴۲۳). ترکیبی از افزایش آزاد شدن فسفات از عضلات و اختلال در توانایی دفع فسفر ناشی از نارسایی کلیه، موجب هیپرفسفاتی متوسط تا شدید می‌شود. هیپرفسفاتی شدید موجب دفع کلسیم خون و هیپوکلسمی خفیف تا متوسط می‌شود. هیپوکلسمی معمولاً همراه با ترمیم بافتی و اصلاح عملکرد کلیوی که خود را به صورت بازگشت میزان فسفر و کراتینین به حد طبیعی نشان می‌دهد، بهبود می‌یابد. ممکن است حتی در فاز اولیه‌ی یک بهبود عملکرد کلیوی، دوره هیپرکلسمیک خفیفی وجود داشته باشد. این وقایع یعنی هیپوکلسمی شدید که با هیپرکلسمی خفیف دنبال می‌شود، نشان دهنده رسوب گسترده کلسیم در عضله و در ادامه، انتشار مجدد بخشی از کلسیم به داخل ECF است که بعد از طبیعی شدن سطح فسفات اتفاق می‌افتد.

سایر علل هیپرفسفاتی شامل هیپوترمی، نارسایی کبدی وسیع و بدخیمی‌های خونی هستند که یا از بازچرخش سریع سلول‌های بدخیمی حاصل می‌شوند یا ناشی از تخریب سلولی به وسیله شیمی درمانی هستند.

فیروزا در بعضی از بیماران مبتلا به PHP-Ib تأکید دارند. PHP-II به بیماران مبتلا به هیپوکلسمی و هیپرفسفاتی اطلاق می‌شود که پاسخ AMP حلقوی ادراری طبیعی نسبت به PTH و اختلال پاسخ فسفاتوریک ادراری نسبت به PTH دارند. در یک نوع از PHP-II به نام آکرودیوستوز با مقاومت هورمونی<sup>۱</sup> (AHOHR) بیماران در زیر واحد تنظیمی از PKA (PRKAR1A) نقص دارند، که پاسخ به PTH بعد از تولید AMP حلقوی را وساطت می‌کند. آکرودیوستوز بدون مقاومت هورمونی به علت جهش در فسفودی استراز - ۴ انتخابی AMP حلقوی در (ADOP4) رخ می‌دهد. علت درمان شدن مقاومت به PTH در برخی بیماران مبتلا به PHP-II بدون اختلالات استخوانی، با مصرف مکمل‌های ویتامین D مشخص نیست.

این حالات مقاوم به هورمون معمولاً بدون هیچ مشکلی، در حالتی تشخیص داده می‌شوند که سابقه مثبت خانوادگی برای ویژگی‌های AHO، به همراه علائم و نشانه‌های هیپوکلسمی وجود داشته باشد. در هر دو گروه (PHP-Ia و PHP-Ib) سطح سرمی PTH بالا است، به‌خصوص زمانی که بیماران هیپوکلسمیک هستند. با وجود این، بیماران مبتلا به PHP-Ib یا PHP-II بدون آکرودیوستوز فقط هیپوکلسمی با سطح PTH بالا دارند، که مقاومت هورمونی را تأیید می‌کند. در PHP-Ia و PHP-Ib، پاسخ AMP حلقوی ادرار به تجویز PTH برون‌زاد، مختصر است. تشخیص PHP-II در نبود آکرودیوستوز پیچیده‌تر است و باید پیش از اینکه تشخیص PHP-II پذیرفته شود، کمبود ویتامین D کنار گذاشته شود.

### درمان هیپوپاراتیروئیدی کاذب

درمان PHP مشابه هیپوپاراتیروئیدیسم است به‌جز اینکه دوزهای ویتامین D و کلسیم، مورد نیاز معمولاً بالاتر است. مقاومت نسبت به اثرات PTH در لوله‌های دیستال کلیوی در بیماران مبتلا به PHP مشاهده نمی‌شود، بنابراین پاکسازی کلسیم ادراری معمولاً کاهش یافته است و خطر نفروکلسینوز در این بیماران، کمتر از بیماران مبتلا به هیپوپاراتیروئیدی حقیقی است؛ مگر آن که درمان بیش از حد (برای مثال پس از تکمیل بلوغ استخوانی در دوران

1- Acrodysostosis with hormonal resistance

2- Overwhelmed

درمان در جهت کاستن فسفات خون و از طریق تجویز آنتی‌اسیدهای متصل‌شونده به فسفات یا دیالیز صورت می‌گیرد، اغلب در درمان نارسایی کلیوی مزمن مورد نیاز واقع می‌شود. با وجود اینکه در صورت شدید و علامت‌دار بودن هیپوکلسمی، ممکن است به جایگزین کردن کلسیم نیاز شود، ولی تجویز کلسیم در طی دورهٔ هیپرفسفاتمیک، زمینه را جهت افزایش رسوب خارج استخوانی کلسیم و تشدید آسیب بافتی فراهم می‌کند. ممکن است سطح  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ، در طی فاز هیپرفسفاتمیک پایین باشد و در هنگام فاز اولیگوریک بهبودی، به حد طبیعی بازگردد.

### اوستتیت فیبروزا<sup>۱</sup> بعد از پاراتیروئیدکتومی

حال حاضر که اوستتیت فیبروزا کیستیکا یکی از تظاهرات غیرمعمول هیپوپاراتیروئیدیسم است، هیپوکلسمی شدید بعد از جراحی پاراتیروئید نادر است. با وجود این، وقتی اوستتیت فیبروزا کیستیکا شدید است، کمبود اصلاح استخوانی می‌تواند شدید باشد. بعد از پاراتیروئیدکتومی، در صورتی که جایگزین نمودن کلسیم ناکافی باشد، هیپوکلسمی می‌تواند برای چندین روز پابرجا باقی بماند. ممکن است درمان، نیاز به تجویز تزریقی کلسیم داشته باشد. اضافه کردن کلسی‌تریول و مکمل خوراکی کلسیم، گاه برای چند هفته تا یک یا دو ماه نیاز می‌شود یعنی تا زمانی که نقص‌های استخوانی، تکمیل شده (که البته از اثرات سودمند درمانی در دستگاه اسکلتی است)، قطع کلسیم تزریقی ممکن شود و/یا حداقل بتوان میزان آن را کاهش داد.

### تشخیص‌های افتراقی هیپوکلسمی

باید مراقب بود تا هیپوکلسمی حقیقی باشد. به علاوه، هیپوکلسمی حاد و گذرا می‌تواند تظاهر طیفی از ناخوشی‌های شدید وحاد که در بالا بحث شد، باشد. با وجود این، هیپوکلسمی مزمن معمولاً می‌تواند به تعداد محدودی از اختلالات همراه با فقدان PTH یا بی‌اثر بودن آن، نسبت داده شود. معیارهای مهم بالینی شامل طول مدت ناخوشی، علایم یا نشانه‌های اختلالات همراه و وجود تابلوهایی است که یک ناهنجاری ارثی را پیشنهاد می‌کنند. سابقهٔ تغذیه

بیمار، می‌تواند در تشخیص کمبود دریافت ویتامین D و کلسیم در افراد مسن، کمک‌کننده باشد و سابقهٔ مصرف بیش از حد الکل ممکن است پیشنهادکنندهٔ کمبود منیزیم باشد.

هیپوپاراتیروئیدیسم و PHP به‌طور مشخص ناخوشی‌های مادام‌العمری هستند که معمولاً (اما نه همیشه) در نوجوانی، تظاهر می‌یابند. از این رو شروع اخیر هیپوکلسمی در یک بزرگسال، به احتمال فراوان ناشی از کمبودهای تغذیه‌ای، نارسایی کلیوی یا اختلالات گوارشی است که منجر به کمبود یا بی‌تأثیر بودن ویتامین D می‌شوند. با وجود این، جراحی گردن حتی در گذشتهٔ دور نیز می‌تواند با شروع تأخیری هیپوپاراتیروئیدیسم بعد از عمل همراه شود. سابقهٔ اختلالات تشنجی، وجود ارتباط با مصرف داروهای ضد تشنج را افزایش می‌دهد. نقص‌های تکاملی ممکن است به تشخیص PHP اشاره کنند. ریکتز و طیفی از سندرم‌های عصبی عضلانی و بدشکلی‌ها، ممکن است بی‌اثر بودن ویتامین D را نشان دهند که یا از نقص‌های متابولیسم ویتامین D یا از کمبود آن ناشی می‌شود.

الگوی کلسیم پایین به همراه فسفر بالا در صورت نبود نارسایی کلیوی یا تخریب وسیع بافتی، تقریباً همیشه به معنای وجود هیپوپاراتیروئیدیسم یا PHP است. الگوی کلسیم پایین و فسفر پایین به نبود یا بی‌اثر بودن ویتامین D و در نتیجه، اختلال عملکرد PTH بر متابولیسم کلسیم (اما نه بر روی تصفیهٔ فسفات) اشاره دارد. بی‌اثر بودن نسبی PTH در هوموستاز کلسیم در هنگام کمبود ویتامین D، درمان ضد تشنج، اختلالات گوارشی و نقص‌های ارثی متابولیسم ویتامین D، به‌عنوان یک مکانیسم جبرانی، منجر به هیپوپاراتیروئیدیسم ثانویه می‌شود. اثر PTH مازاد بر روی انتقال فسفات در لوله‌های کلیوی، علت دفع کلیوی فسفات و هیپوفسفاتی است.

ممکن است استثنائاتی هم در این الگوها اتفاق بیافتد. اغلب اشکال هیپومنیزی از کمبودهای تغذیه‌ای طولانی‌مدت مانند آنچه در الکلیسم مزمن دیده می‌شود، ناشی می‌گردد. با وجود این اصل که هیپوکلسمی اصولاً از فقدان حاد PTH حاصل می‌شود، سطح فسفات معمولاً



زمانی که ویتامین D برای پیشگیری استفاده می‌شود (مثلاً برای افراد مسن و یا برای افرادی که تحت درمان طولانی‌مدت با داروهای ضدتشنج قرار دارند)، نسبت به متابولیت‌های قوی‌تر، حاشیه اطمینان بیشتری دارد. با وجود این، در اغلب حالاتی که در آن ویتامین D به علت هیپوکلسمی به صورت طولانی‌مدت مصرف می‌شود، نیاز به مقادیری حدود ۵۰ تا ۱۰۰ برابر دوز جایگزینی روزانه وجود دارد، چرا که ساخت  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  ناکافی است. در چنین حالاتی، ویتامین D بی‌خطرتر از متابولیت فعال نیست، زیرا مسمومیت می‌تواند در حالت درمان با دوز بالا (به علت ذخیره شدن در بافت چربی)، ایجاد شود. کلسی‌تریول سرعت بیشتری در شروع فعالیت داشته، نیمه‌عمر بیولوژیک کوتاهی نیز دارد.

ویتامین D (حداقل  $1000 \text{ u}$  در روز  $[2-3 \mu\text{g/d}]$ ) [در افراد مسن، مقادیر بیشتری لازم است] یا کلسی‌تریول ( $0.25$  تا  $1 \mu\text{g/d}$ ) جهت پیشگیری از ریکتز در افراد طبیعی مورد نیاز است. در مقابل به‌طور مشخص، ۱ تا  $3 \text{ mg}$  ( $120,000 - 40,000 \text{ U}$ ) ویتامین  $\text{D}_2$  یا  $\text{D}_3$  در هیپوپاراتیروئیدیسم مورد نیاز است. دوز کلسی‌تریول در هیپوپاراتیروئیدیسم تغییر نمی‌کند چرا که نقص در هیدروکسیلاسیون توسط آنزیم  $1\alpha\text{-}25(\text{OH})\text{D}$  - هیدروکسیلاز وجود دارد. کلسی‌تریول همچنین برای درمان اختلالات  $1\alpha\text{-}25(\text{OH})\text{D}$  هیدروکسیلاز به کار می‌رود؛ درمان نقایص گیرنده ویتامین D بسیار دشوارتر است.

بیماران مبتلا به هیپوپاراتیروئیدیسم باید ۲ تا ۳ گ کلسیم عنصری خوراکی در هر روز دریافت کنند. مقدار تجویز ویتامین D یا کلسی‌تریول و کلسیم خوراکی، می‌تواند مستقل از هم تغییر کند. میزان دفع ادراری کلسیم باید به دقت پایش شود. اگر در بیماران آسیب‌پذیرتر مبتلا به هیپوپاراتیروئیدیسم، هیپوکلسمی با دوره‌های متناوب هیپرکلسمی همراه باشد، همانطور که در بالا بحث شد، تجویز کلسی‌تریول و استفاده از تیازیدها ممکن است درمان را تسهیل کند. کارآزمایی‌های بالینی با  $\text{PTH}$  ( $1-34$ ) و  $\text{PTH}$  ( $1-84$ ) امیدبخش بوده‌اند، اما این درمان‌های جایگزین هنوز تأیید نشده‌اند.

نسبت به هیپوپاراتیروئیدیسم که سطح فسفات افزایش یافته‌ای دارد، پایین است. با وجود هیپوپاراتیروئیدیسم ثانویه، نارسایی مزمن کلیوی اغلب با هیپوکلسمی و هیپرفسفاتمی همراه است.

تشخیص معمولاً با انجام سنجش ایمونولوژیک  $\text{PTH}$ ، آزمون‌های مربوط به متابولیت‌های ویتامین D و اندازه‌گیری پاسخ AMP حلقوی ادرار به  $\text{PTH}$  برون‌زاد، تأیید می‌شود. در هیپوپاراتیروئیدیسم ارثی و اکتسابی و در هیپومیزمی شدید،  $\text{PTH}$  غیرقابل سنجش یا به صورت نامتناسب در حد طبیعی است (شکل ۴-۴۲۴)؛ این یافته در یک بیمار مبتلا به هیپوکلسمی، مؤید هیپوپاراتیروئیدیسم است که از حالت  $\text{PTH}$  بی‌اثر تفکیک می‌شود. در حالت  $\text{PTH}$  بی‌اثر، حتی هیپوکلسمی خفیف نیز با سطوح افزایش یافته  $\text{PTH}$  همراه می‌شود. بنابراین، ناتوانی در نشان دادن افزایش سطح  $\text{PTH}$ ، تشخیص هیپوپاراتیروئیدیسم را تأیید می‌کند. سطوح افزایش یافته، پیشنهادکننده وجود هیپوپاراتیروئیدیسم ثانویه است که در بسیاری از حالاتی که در آن هورمون به سبب اختلالات همزمان مربوط به فعالیت ویتامین D، غیرفعال است، یافت می‌شود. ممکن است سنجش‌های مربوط به  $25(\text{OH})\text{D}$  کمک‌کننده باشند. در صورتی که  $25(\text{OH})\text{D}$  پایین‌تر از حد طبیعی یا در قسمت‌های پایینی محدوده طبیعی باشد، بر کمبود ویتامین D ناشی از محرومیت از نور خورشید، مصرف ناکافی ویتامین D یا سوءجذب گوارشی، دلالت می‌کند. تشخیص هیپوکلسمی خفیف، ریکتز و هیپوفسفاتی ناشی از درمان ضدتشنج، از طریق شرح‌حال گذاشته می‌شود.

## درمان حالات هیپوکلسمی

درمان هیپوپاراتیروئیدیسم، PHP، نارسایی مزمن کلیوی و نقص‌های ارثی متابولیسم ویتامین D، شامل استفاده از ویتامین D یا متابولیت‌های آن و مکمل‌های کلسیمی است. ویتامین D به خودی خود ارزان‌ترین شکل از جایگزین‌های ویتامین D است و اکثراً در درمان هیپوپاراتیروئیدیسم بدون عارضه و بعضی از اختلالات همراه با اختلال فعالیت ویتامین D به کار گرفته می‌شود.

ممکن است از مداخلات دارویی سود ببرند. علاوه بر این، برخی استفاده از خطر شکستگی به عنوان معیار تشخیصی برای استئوپروز را توصیه کرده‌اند.

## اپیدمیولوژی

در ایالات متحده حدود ۹ میلیون بزرگسال، مبتلا به اوستئوپروز هستند ( $T\text{-score} < -2.5$ ) در هیپ یا ستون فقرات، و ۴۸ میلیون نفر دیگر میزان توده استخوانشان به حدی است که آنها را در معرض احتمال بالای ابتلا به اوستئوپروز قرار می‌دهد (یعنی  $T\text{-score}$  توده استخوانی  $> -1$ ). با افزایش سن، شیوع اوستئوپروز بیشتر می‌شود چرا که بافت استخوانی به‌صورت پیشرونده‌ای از دست می‌رود. در زنان، قطع عملکرد تخمدانی در هنگام یائسگی (نوعاً حدود سن ۵۰ سالگی) باعث تسریع ازدست‌رفتن توده استخوانی می‌شود به‌طوری‌که اغلب زنان تا سن ۷۰ تا ۸۰ سالگی واجد معیار تشخیصی اوستئوپروز می‌شوند. علی‌رغم اینکه ثابت شده است خطر مختص به هر سن<sup>۱</sup> کاهش یافته است، اما با توجه به پیشرفت روند پیرشدن جمعیت، تعداد افراد مبتلا به اوستئوپروز و شکستگی هم افزایش می‌یابد. تخمین زده می‌شود که سالانه در ایالات متحده حدود ۲ میلیون شکستگی در اثر اوستئوپروز اتفاق می‌افتد و انتظار می‌رود با افزایش سن جمعیت، این تعداد افزایش پیدا کند.

اپیدمیولوژی شکستگی‌ها نیز سیری مانند روند کاهش توده استخوانی را دنبال می‌کند به‌صورتی که شکستگی‌های هیپ و مهره با افزایش سن به‌صورت نمایی افزایش می‌یابد. اپیدمیولوژی شکستگی‌های انتهایی رادیوس متفاوت است به این صورت که پیش از سن ۵۰ سالگی شروع به افزایش کرده، تا سن ۶۰ سالگی به یک سطح ثابت می‌رسد و بعد از این با افزایش سن به میزان اندکی افزایش می‌یابد. برعکس، میزان بروز شکستگی‌های هیپ به ازای هر ۵ سال بعد از سن ۷۰ سالگی، دو برابر می‌شود (شکل ۱-۴۲۵). این اپیدمیولوژی متفاوت ممکن است با چگونگی سقوط افراد با افزایش سن مرتبط باشد؛ به‌صورتی که میزان سقوط بر روی دست‌های کاملاً باز و کشیده کمتر، و میزان سقوط مستقیم بر

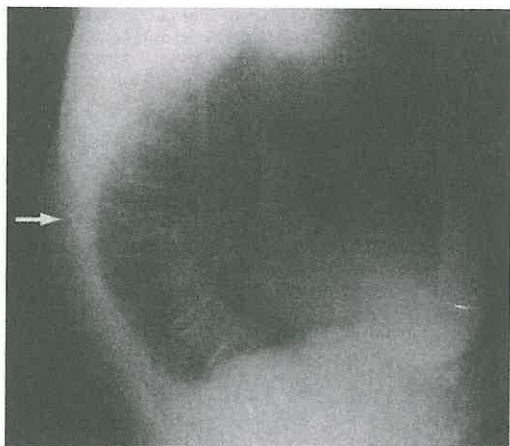
## اوستئوپروز ۴۲۵

Robert Lindsay, Felicia Cosman

اوستئوپروز، با کاهش استحکام استخوان مشخص می‌شود که در زنان بعد از دوره یائسگی شایع است، اما در مردان و زنان مبتلا به بیماری‌های زمینه‌ای یا دارای عوامل خطرزای عمده همراه با کاهش مواد معدنی استخوان نیز اتفاق می‌افتد. تظاهر بالینی اصلی آن، شکستگی‌های مهره و هیپ است، گرچه شکستگی می‌تواند در هر قسمتی از اسکلت رخ دهد. اوستئوپروز بیش از ۱۰ میلیون نفر را در ایالات متحده مبتلا می‌کند، ولی فقط درصد اندکی از این افراد تشخیص داده شده و درمان می‌شوند.

## تعریف

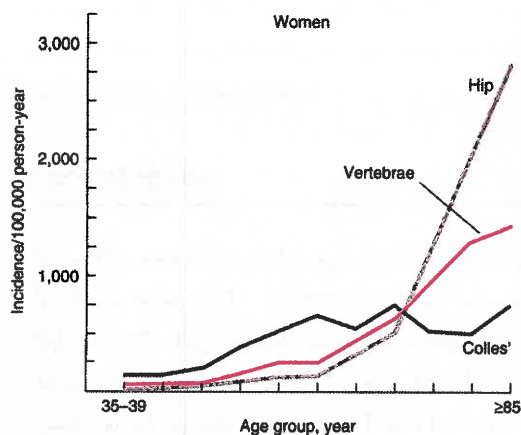
اوستئوپروز به‌صورت کاهش استحکام استخوان، که به افزایش خطر شکستگی می‌انجامد، تعریف می‌شود. این کاهش بافت استخوانی با تحلیل ساختمان میکروسکوپی اسکلت همراه می‌شود. سازمان جهانی بهداشت، اوستئوپروز را از لحاظ عملی به‌صورت کاهش تراکم استخوانی به میزان  $2.5$  انحراف معیار (SD) زیر میانگین برای بزرگسالان سالم و جوان با جنسیت مشابه تعریف می‌کند (به‌صورت  $T\text{-score}$   $-2.5$  نیز بیان می‌شود). زنان یائسه‌ای که به انتهای پایینی دامنه طبیعی افراد جوان نزول پیدا می‌کنند ( $T\text{-score} < -1$ )، دارای تراکم استخوانی پایین تعریف می‌شوند و با افزایش خطر ابتلا به اوستئوپروز مواجه هستند. اگرچه خطر در این گروه کمتر است اما بیش از ۵۰٪ شکستگی‌های زنان یائسه (از جمله شکستگی هیپ) در این دسته از افراد با تراکم استخوانی پایین اتفاق می‌افتد، زیرا تعداد افرادی که در این دسته قرار دارند بسیار بیشتر از افرادی است که در محدوده اوستئوپروز هستند. در نتیجه، تلاش‌های فراوانی متوجه شناسایی افرادی که در محدوده تراکم استخوانی پایین هستند، می‌باشد. این گروه در خطر بالای شکستگی هستند و



**شکل ۲-۴۲۵** گرافی اشعه X نیم رخ ستون مهره که اوستئوپنی شدید و بدشکلی گوه‌ای مانند شدیدی را نشان می‌دهد (فشردگی شدید قدامی).

مهره‌ای به‌ندرت نیاز به بستری شدن در بیمارستان دارند اما با عوارض طولانی‌مدت و افزایش خفیف میزان مرگ‌ومیر که عمدتاً ناشی از بیماری ریوی است در ارتباط‌اند. شکستگی‌های متعدد مهره‌ای منجر به کاهش طول قد (معمولاً چندین اینچ)، کیفوز و درد ثانویه و ناراحتی ناشی از برهم خوردن بیومکانیک کمر می‌شوند. شکستگی ناحیه قفسه سینه می‌تواند با بیماری محدودکننده حجم ریوی همراه باشد، درحالی‌که شکستگی‌های کمری با نشانه‌های شکمی از جمله اتساع شکم، سیری زودرس و یبوست، همراه می‌شوند.

در ایالات متحده، سالانه در حدود ۴۰۰,۰۰۰ شکستگی مچ دست و حدود ۱۳۵,۰۰۰ شکستگی لگن اتفاق می‌افتد. شکستگی‌های استخوان بازو و سایر استخوان‌ها (که تعداد تخمینی آنها حدود ۶۷۵,۰۰۰ مورد در سال باشد) نیز در ارتباط با اوستئوپروز ایجاد می‌شود که با علم به این که کاهش توده استخوانی به‌صورت یک پدیده سیستمیک اتفاق می‌افتد، جای شگفتی نخواهد داشت. با اینکه بعضی از شکستگی‌ها از ضربات شدید حاصل می‌شوند، آستانه شکستگی در استخوان اوستئوپروتیک کاهش می‌یابد (شکل



**شکل ۱-۴۲۵** اپیدمیولوژی شکستگی‌های مهره‌ای، هیپ و کالیس با افزایش سن.

روی هیپ بیشتر است. حدود ۳۰۰,۰۰۰ شکستگی هیپ هر ساله در ایالات متحده اتفاق می‌افتد که بیشتر آنها نیاز به بستری کردن در بیمارستان و انجام اعمال جراحی دارند. احتمال اینکه یک فرد ۵۰ ساله سفیدپوست در طول مدت زندگی خود شکستگی هیپ داشته باشد، ۱۴٪ در زنان و ۵٪ در مردان است. این احتمال برای سیاهپوستان آمریکا، پایین‌تر است (تقریباً نصف میزان‌های بالا) و این احتمال در آسیایی‌ها تقریباً با سفیدپوستان برابر است. شکستگی‌های هیپ با میزان بالای بروز ترومبوز وریدهای عمقی و آمبولی ریوی (۲۰ تا ۵۰٪) همراه هستند و طی یک سال بعد از عمل جراحی، میزان مرگ‌ومیری بین ۵ تا ۲۰٪ دارند. همچنین عوارض ناشی از شکستگی نیز چشمگیر است، به نحوی که ۲۰ تا ۴۰ درصد از کسانی که زنده می‌مانند نیازمند مراقبت‌های طولانی‌مدت هستند و بسیاری نیز کارایی قبل از شکستگی را باز نمی‌یابند.

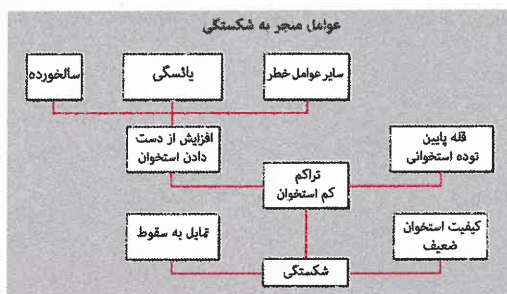
در ایالات متحده سالانه در حدود ۵۵۰,۰۰۰ شکستگی خردشونده مهره‌ای، رخ می‌دهد. فقط کسری از این شکستگی‌ها (حدود یک سوم) به طریق بالینی تشخیص داده می‌شود، زیرا بسیاری نسبتاً بدون علامت بوده و به‌طور اتفاقی در طی رادیوگرافی‌هایی که به دلایل دیگر درخواست شده‌اند، شناسایی می‌شوند (شکل ۲-۴۲۵). شکستگی‌های

شکستگی مهره‌ها، خطر شکستگی سایر مهره‌ها و همچنین خطر شکستگی‌های اسکلت محیطی، نظیر شکستگی هیپ و میچ دست را افزایش می‌دهد. شکستگی میچ دست نیز خطر شکستگی مهره و هیپ را افزایش می‌دهد. در چند سال اول پس از اولین شکستگی خطر شکستگی‌های بعدی بسیار بالا است و پس از آن به میزان قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌یابد. بر این اساس، در افراد بالای ۵۰ سال، هر شکستگی را، صرف نظر از شرایط آن، باید بالقوه در ارتباط با اوستئوپروز تلقی کرد. احتمال شکستگی استخوان اوستئوپروتیک، با هر میزانی از تروما، بیشتر از استخوان طبیعی است، و در صورت بروز شکستگی در یک فرد بالای ۵۰ سال، ارزیابی وی از نظر اوستئوپروز ضروری است. اما این بررسی‌ها به علت نبود هماهنگی‌های لازم در مراقبت‌های بعد از شکستگی، معمولاً انجام نمی‌شود.

## باتوفیز یولوژی

### بازآرایی<sup>۱</sup> استخوان

اوستئوپروز نتیجه کاهش توده استخوانی ناشی از تغییرات وابسته به سن در بازآرایی استخوان و همچنین عوامل خارجی و داخلی تشدیدکننده این فرایندها است. ممکن است این تغییرات ممکن است در زمینه پایین بودن حداکثر توده استخوانی ایجاد شده و بر روی آن سوار شوند. در نتیجه، شناخت فرایند بازآرایی استخوان برای درک پاتوفیزیولوژی اوستئوپروز، اساسی است (فصل ۴۲۳). در دوران رشد، اندازه اسکلت بدن با رشد خطی و با تشکیل بافت استخوانی جدید بر روی سطوح خارجی قشر استخوان، افزایش می‌یابد (شکل ۴-۴۲۵). این فرایند آخر، اصطلاحاً شکل‌گیری<sup>۲</sup> نامیده می‌شود و به استخوان‌های بلند امکان می‌دهد تا شکل خود را با استرس‌هایی که بر آنها وارد می‌شود تطبیق دهند. افزایش تولید هورمون جنسی در زمان بلوغ، برای بلوغ اسکلتی لازم است. توده و تراکم استخوان در سال‌های نخست بزرگسالی به حداکثر میزان خود می‌رسد. تقریباً در زمان بلوغ است که تفاوت در اندازه استخوان‌های دو جنس مذکر و مونث آشکار می‌شود، هرچند که تراکم واقعی



شکل ۳-۴۲۵ عوامل مؤثر در شکستگی‌های اوستئوپروتیک.

۳-۴۲۵). علاوه بر تراکم استخوان، چند عامل خطر ساز دیگر نیز برای شکستگی وجود دارند؛ فهرست عوامل خطر ساز شایع برای شکستگی‌ها در جدول ۱-۴۵۲ خلاصه شده است. سن، شکستگی‌های قبلی (به خصوص شکستگی اخیر)، سابقه خانوادگی شکستگی‌های اوستئوپروتیک، وزن پایین، مصرف سیگار، و مصرف مفرط الکل، هر کدام یک عامل پیش‌بینی‌کننده مستقل برای شکستگی هستند. بیماری‌های مزمن دارای مؤلفه‌های التهابی که بازآرایی اسکلتی را افزایش می‌دهند (نظیر آرتریت روماتوئید) خطر اوستئوپروز را بیشتر می‌کنند؛ بیماری‌های همراه با سوءجذب نیز چنین اثری دارند. بیماری‌های مزمنی که احتمال سقوط یا سستی بیمار را افزایش می‌دهد از جمله دمانس، بیماری پارکینسون و اسکروز متعدد نیز احتمال شکستگی را افزایش می‌دهند.

در ایالات متحده و اروپا، شکستگی‌های مرتبط با اوستئوپروز، در بین زنان شایع‌تر از مردان است. این مسأله احتمالاً ناشی از پایین‌تر بودن حداکثر توده استخوانی در زنان و از دست رفتن استخوان بعد از سنین یائسگی است. با این وجود، تفاوت وابسته به جنس در تراکم استخوانی و افزایش میزان شکستگی هیپ در ارتباط با افزایش سن، در برخی از جوامع دیگر با چنین وضوحی دیده نمی‌شود. این مسأله احتمالاً از ژنتیک، سطح فعالیت جسمی یا رژیم غذایی ناشی می‌شود.

خود شکستگی‌ها، عوامل خطر سازی برای شکستگی‌های بعدی به شمار می‌روند (جدول ۱-۴۲۵).



جدول ۱-۴۲۵ شرایط، بیماری‌ها و داروهایی که در اوستئوپروز و شکستگی نقش دارند

عوامل مرتبط به سبک زندگی		
استفاده از الکل	مصرف نمک زیاد	سقوط
مصرف کم کلسیم	فعالیت فیزیکی ناکافی	لاغر بودن بیش از حد
کمبود ویتامین D	بی‌ تحرکی	شکستگی قبلی
ویتامین A زیاد	سیگار کشیدن (فعال یا غیر فعال)	
عوامل ژنتیکی		
فیروز کیستیک	هوموسیستوری	اوستئوزن ناقص
سندرم اهلرز - دانلوس	هیپوففاتازی	سابقه شکستگی هیپ در والدین
بیماری گوشه	هیپرکلسیوری ایدیوپاتیک	بیماری‌های ذخیره‌ای گلیکوژن
سندرم مارفان	پورفیری	سندرم موی سخت منک <sup>۱</sup>
سندرم رابلی - دی	هموکروماتوز	
وضعیت‌های هیپوگنادی		
عدم حساسیت به آندروژن	هیپرپرولاکتینمی	آمنوره ورزشکاری
بی‌اشتهایی عصبی و پرخوری	یائسگی زودرس	کمبود تمام هورمون‌های هیپوفیزی
نارسایی زودرس تخمدان	سندرم‌های ترنر و کلاین فلتر	
اختلالات درون‌ریز		
نارسایی آدرنال	سندرم کوشینگ	چاقی مرکزی
دیابت ملیتوس (نوع ۱ و ۲)	هیپرپاراتیروئیدی	تیروئوکسیکوز
اختلالات گوارشی		
بیماری سلپاک	بیماری التهابی روده	سیروز صفراوی اولیه
بایپس معده	سوءجذب	
جراحی دستگاه گوارش	بیماری بانکراسی	
اختلالات خونی		
میلوم متعدد	گاموپاتی‌های تک دودمانی	بیماری سلول داسی شکل
هموفیلی	لوسمی و لنفوم	ماستوسیتوز سیستمیک
تالاسمی		
بیماری‌های روماتولوژیک و خودایمن		
اسپوندیلیت آنکیلوزان	لوپوس	آرتريت روماتوئید
سایر بیماری‌های روماتولوژی و خودایمن		
اختلالات دستگاه عصبی مرکزی		
صرع	بیماری بارکینسون	سکته مغزی
مالتیپل اسکلروز (MS)	آسیب نخاعی	

بیماری‌ها و شرایط دیگر	
AIDS/HIV	نارسایی احتقانی قلب
الکلی بودن	افسردگی
آمیلوئیدوز	مرحله انتهایی بیماری کلیوی (ESRD)
هیپرکلسوری	کاهش وزن
اسکلروز ایدیوپاتیک	دیستروفی عضلانی
داروها	
آلومینیوم (در آنتی اسیدها)	گلوکوکورتیکوئید ( $\leq 5 \text{ mg/d}$ بردنیزون یا معادل)
ضدانققادها (هپارین)	(آن برای ۳ ماه یا بیشتر)
تیسازولیدین‌ها (نظیر پیوگلیتازون و رزگلیتازون)	ضدتشنج‌ها
داروهای شیمی‌درمانی سرطان	مهارکننده‌های آروماناز
سکلوپوسورین A و ناکرولیموس	لیتیم
دیو - مدرکسی پروژستین (استفاده بیش از	متوتروکسات
یانسگی برای جلوگیری از بارداری)	مهارکننده‌های بمب پروتون
	تاموکسیفن (استفاده قبل از یائسگی)
	آنتاگونیست و آگونیست GnRH
	باربیتورات‌ها
	هورمون‌های تیروئید (اضافی)
	تغذیه وریدی
	مهارکننده‌های انتخابی برداشت سروتونین

دست رفتن استخوان می‌شوند، یک جهش نقطه‌ای در *LRP5* رخ داده است؛ *LRP5* یک پروتئین مرتبط با گیرنده لیپوپروتئین با تراکم پایین است. نقش این ژن در جمعیت کلی معلوم نشده است، هرچند که جهش غیرعملکردی آن، سبب بروز سندرم اوستئوپروز - گلیوم کاذب<sup>۱</sup> می‌شود، و به نظر می‌رسد که انتقال پیام *LRP5* در کنترل تشکیل استخوان نقش مهمی داشته باشد. *LRP5* از طریق مسیر پیام‌رسانی Wnt عمل می‌کند: با فعال شدن *LRP5* و Wnt، بتاکاتین به داخل هسته منتقل می‌شود و تحریک تشکیل فعال‌سازی و افزایش طول عمر اوستئوبلاست‌ها و نیز مهار فعالیت اوستئوکلاست‌ها را ممکن می‌سازد و از این طریق تشکیل استخوان را افزایش می‌دهد. فرآورده اوستئوسیت (اسکلروستین) یک مهارکننده منفی پیام‌رسانی Wnt است.

بررسی‌های گسترده ژنومی برای توده استخوانی پایین مطرح‌کننده دخیل بودن ژن‌های متعدد در این مورد است که بسیاری از آن‌ها در کنترل اندازه بدن نیز نقش دارند. در بزرگسالان، فرآیند متابولیک اصلی اسکلت، بازآرایی

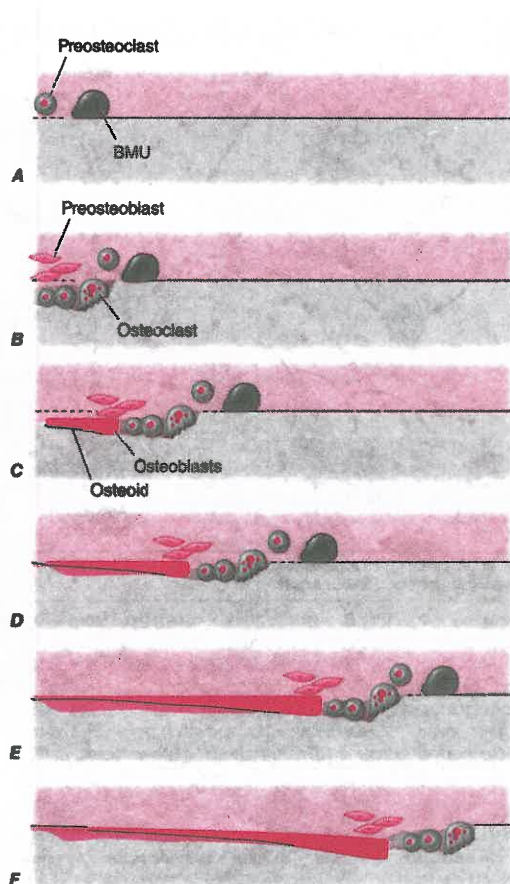
استخوان همچنان در دو جنس مشابه می‌ماند. تغذیه و شیوه زندگی نیز نقش مهمی در رشد ایفا می‌کند، ولی عوامل ژنتیکی، عامل تعیین‌کننده اصلی در میزان حداکثر توده استخوانی و تراکم آن هستند. ژن‌های متعددی، رشد اسکلتی، حداکثر توده استخوانی و اندازه بدن، و همچنین ساختمان و تراکم اسکلت را کنترل می‌کنند. بر پایه مطالعات انجام شده بر روی دوقلوها، امکان به ارث رسیدن اندازه و تراکم استخوانی، ۵۰ تا ۸۰٪ تخمین زده شده است. با اینکه حداکثر توده استخوانی، اغلب در افرادی که سابقه خانوادگی اوستئوپروز دارند، پایین‌تر است، ولی مطالعاتی برای بررسی ارتباط بین ژن‌های نامزد برای داشتن تأثیر بر روی این فرایندها (ژن‌های گیرنده ویتامین D، کلاژن نوع I، گیرنده استروژن [ER]، اینترلوکین ۶ [IL-6] و عامل رشد شبه‌انسولینی ۱ [IGF-I]) و توده استخوانی، بازگردش استخوانی، و شیوع شکستگی‌ها انجام شده‌اند، با یکدیگر همخوانی ندارند. مطالعات پیوستگی<sup>۱</sup> حاکی از آن هستند که یک لوکوس ژنتیکی روی کروموزوم ۱۱ با افزایش توده استخوانی ارتباط دارد. معلوم شده است که در خانواده‌های دارای تراکم استخوانی زیاد که با افزایش سن، کمتر دچار از

1- linkage studies

2- osteoporosis-pseudoglioma

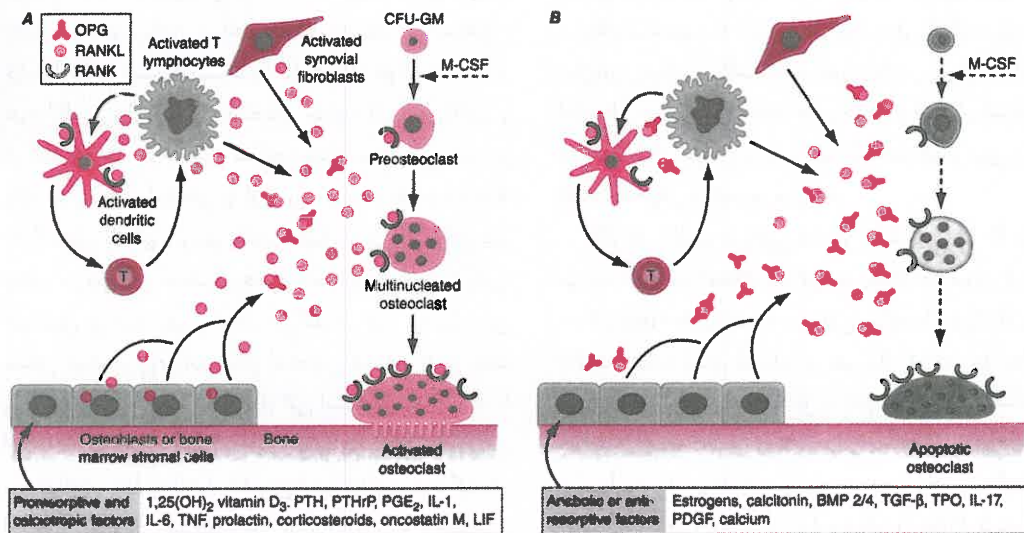
استخوان است، و نه شکل‌گیری<sup>۲</sup> آن. بازآرایی استخوان، دو عملکرد اصلی دارد: (۱) ترمیم آسیب‌های کوچک وارده به دستگاه اسکلتی به منظور حفظ استحکام اسکلت و تضمین جوان ماندن نسبی آن و (۲) تأمین کلسیم از اسکلت به منظور حفظ کلسیم سرم. ممکن است عملکرد بازآرایی استخوان، از طریق آسیب‌های کوچک وارده به استخوان به سبب استرس‌های بیش از حد یا تجمع، فعال شود. در تأمین نیازهای حاد بدن به کلسیم، علاوه بر انتقال کلسیم توسط اوستئوسیت‌ها، فرایند جذب استخوانی توسط استئوکلاست نیز دخیل است. نیاز مزمن به کلسیم، سبب هیپرپاراتیروئیدی ثانویه می‌شود، بازآرایی استخوان را افزایش می‌دهد، و به طور کلی از بین رفتن بافت استخوان را تشدید می‌کند.

بازآرایی استخوان، توسط چندین هورمون موجود در گردش خون نیز تنظیم می‌شود از جمله استروژن‌ها، آندروژن‌ها، ویتامین D و هورمون پاراتیروئید (PTH)، به علاوه عوامل رشدی که به طور موضعی تولید می‌شوند مثل IGF-I، هورمون رشد و اکشنر ایمنی II (IGH-II)، عامل رشد تغییر شکل دهنده  $\beta$  ( $TGF-\beta$ )، پپتید مشابه هورمون پاراتیروئید (PTHrP)، اینترلوکین‌ها (ILs)، پروستاگلندین‌ها، و اعضای ابرخانواده عامل نکروز تومور (TNF)؛ این فاکتورها عمدتاً سرعت فعال شدن جایگاه‌های جدید بازآرایی را تنظیم می‌کنند؛ این فرآیند، ابتدا سبب بازجذب استخوان توسط اوستئوکلاست‌ها می‌شود، و سپس دوره‌ای از ترمیم رخ می‌دهد که طی آن، بافت استخوانی جدید توسط اوستئوبلاست‌ها ساخته می‌شود. سیتوکین مسئول ارتباط میان استئوبلاست‌ها، سایر سلول‌های مغز استخوان، و استئوکلاست‌ها تحت عنوان لیگاند RANK (RANKL؛ فعال کننده گیرنده فاکتور هسته‌ای کاپا B<sup>۳</sup>) شناسایی شده است. RANKL از اعضای خانواده TNF است و توسط اوستئوبلاست‌ها و برخی از سلول‌های مشخص دستگاه ایمنی ترشح می‌شود (فصل ۴۲۳). گیرنده این پروتئین در استئوکلاست را RANK می‌نامند. فعال شدن RANK بوسیله RANKL، مسیر مشترک نهایی در رشد و فعال‌سازی و طول عمر اوستئوکلاست‌ها است. گیرنده هومورال RANKL، که توسط اوستئوبلاست‌ها نیز ترشح



**شکل ۴-۲۵** مکانیسم بازآرایی استخوان. واحد پایهای مولکولی<sup>۱</sup> (BMU) در امتداد سطح تراکولار با سرعت حدود  $10 \mu\text{m/d}$  حرکت می‌کند. این شکل، بازسازی استخوان را در طی حدود ۱۲۰ روز نشان می‌دهد. A. شروع حرکت سلول‌های پوشاننده BMU که موجب می‌شود تا کلاژن در معرض قرار گرفته، پره‌اوستئوکلاست‌ها به آن جذب شوند. B. اوستئوکلاست‌ها به سلول‌های چند هسته‌ای که حفره‌ای را از استخوان جذب می‌کنند، متصل می‌شوند. سلول‌های تک هسته‌ای به جذب ادامه داده، پره‌اوستئوبلاست‌ها جهت تزیاید تحریک می‌شوند. C. اوستئوبلاست‌ها در کف حفره قرار گرفته، شروع به ساخت اوستئوئید (سیاه) می‌کنند. D. اوستئوبلاست‌ها به ساخت و معدنی کردن اوستئوئید ادامه می‌دهند. اوستئوئید قبلی شروع به معدنی شدن می‌کند (خطوط افقی). E. اوستئوبلاست‌ها شروع به تخت شدن می‌کنند. F. اوستئوبلاست‌ها تبدیل به سلول‌های پوشاننده می‌شوند. بازآرایی استخوان در سطح اولیه (سمت چپ شکل)، در حال حاضر تکمیل شده است، اما BMU هنوز در حال پیشروی است (به سمت راست).

1- basic molecular unit      2- modeling  
3- receptor activator of nuclear factor-kappa-B



**شکل ۴۲۵-۵** کنترل هورمونی جذب استخوان. **A**. عوامل فعال کننده جذب و کلسی تروپیک؛ **B**. عوامل آنابولیک و ضد اوستئوکلاستی. تولید RANKL در اوستئوبلاست‌ها، سلول‌های T فعال شده، فیبروبلاست‌های سینوویال، و سلول‌های استرومای مغز استخوان، القا می‌شود. این لیگاند به گیرنده متصل به غشای RANK، متصل می‌شود، تا تمایز، فعال شدن، و بقای اوستئوکلاست را تحریک کند. در مقابل، تولید اوستئوپروتگترین (OPG)، به وسیله عواملی که کاتابولیسم استخوان را مهار و اثرات آنابولیک اعمال می‌کنند، القا می‌شود. OPG به RANKL متصل می‌شود و آن را خنثی می‌کند، و به این وسیله، روند تولید اوستئوکلاست‌ها را مهار، و طول عمر اوستئوکلاست‌هایی را که از پیش وجود داشته‌اند، کم می‌کند. CFU-GM، واحد ایجادکننده کلونی، گرانولوسیت - ماکروفاژ؛ M-CSF؛ فاکتور تحریک‌کننده کلونی ماکروفاژ؛ RANKL، فعال کننده گیرنده فاکتور هسته‌ای NF-κB، PTH، هورمون پاراتیروئید؛ PGE<sub>2</sub>، پروستاگلاندین E<sub>2</sub>؛ TNF؛ فاکتور نکروز تومور؛ LIF؛ فاکتور مهارکننده لوسمی؛ TPO، ترومبواسپوندین؛ PDGF، فاکتور رشد مشتق از پلاکت؛ OPG-L، لیگاند اوستئوپروتگترین؛ IL، اینترلوکین؛ TGF-β، فاکتور رشد تغییر شکل دهنده بتا؛ TNF، فاکتور نکروز دهنده تومور.

نامتعادل شده، جذب استخوانی بر ساخت آن برتری می‌یابد. این عدم تعادل ممکن است در سنین متفاوتی آغاز شود و در بخش‌های مختلف اسکلتی، تفاوت می‌کند. این روند در زنان بعد از یائسگی، تشدید می‌شود. ازدست‌رفتن شدید استخوانی می‌تواند ناشی از افزایش فعالیت اوستئوکلاستیک و/یا کاهش فعالیت اوستئوبلاستیک باشد. به علاوه، افزایش تناوب فعالیت بازآرایی، و بنابراین افزایش تعداد جایگاه‌های بازآرایی، می‌تواند عدم تعادل اندک در هر واحد بازآرایی را تشدید کند. افزایش به کارگیری جایگاه‌های بازآرایی استخوان، موجب کاهش برگشت‌پذیر بافت استخوانی

می‌شود، استئوپروتگترین<sup>۱</sup> نامیده می‌شود (شکل ۴۲۵-۵). به نظر می‌رسد که تغییر فراخوانی و فعالیت استئوکلاست با تعامل میان این سه فاکتور ارتباط داشته باشد. به نظر می‌رسد استروژن‌ها، نقش محوری در تنظیم ترشح اوستئوپروتگترین (OPG) و احتمالاً RANKL دارند. سایر عوامل مؤثر شامل تغذیه (به‌خصوص دریافت کلسیم) و سطح فعالیت فیزیکی هستند.

در بالغین جوان، استخوان جذب شده با مقداری مشابه از بافت استخوانی جدید، جایگزین می‌شود. بنابراین، توده اسکلتی بعد از رسیدن به حداکثر توده استخوانی که در بزرگسالی کسب می‌شود، ثابت می‌ماند. با این وجود بعد از سنین ۳۰ تا ۴۵ سالگی، فرایندهای جذب و ساخت استخوان



همگی پاسخ‌های هوموستاتیک جبرانی مناسبی برای حفظ سطح کلسیم به شمار می‌روند، ولی اثرات درازمدت زیان‌آوری برای اسکلت دارند، چون افزایش میزان بازآرایی استخوان عدم تعادل مداوم میان جذب و تشکیل استخوان در جایگاه‌های بازآرایی، در ترکیب با یکدیگر از بین رفتن بافت استخوانی را تسریع می‌کنند.

اگر کل کلسیم دریافتی در روز کمتر از ۴۰۰mg باشد، موجب آسیب به دستگاه اسکلتی می‌شود؛ اگر میزان دریافت ۶۰۰ تا ۸۰۰mg باشد، که دریافتی متوسط بزرگسالان در ایالات متحده است، احتمالاً باز هم نیاز بدن در حد مطلوب برآورده نمی‌شود. جهت انطباق با تفاوت‌های افراد مختلف جمعیت از نظر کلسیم موردنیاز برای کنترل تعادل کلسیم، میزان نیاز روزانه توصیه شده برای بزرگسالان ۱۲۰۰-۱۰۰۰mg تعیین شده است (فصل ۹۵c). ترجیح بر آن است که این میزان دریافت توسط رژیم غذایی تأمین شود و مکمل‌ها تنها زمانی استفاده شوند که دریافت از طریق رژیم غذایی ناکافی باشد. مکمل‌ها باید کلسیم کافی داشته باشند و بتوانند کلسیم تام دریافتی به حدود ۱۲۰۰mg/d برسانند.

### ویتامین D

**(فصل ۴۲۳ نیز ملاحظه شود) کمبود شدید ویتامین D موجب ریکتز در کودکان و استئومالاسی در بزرگسالان می‌شود. شواهد بسیاری جمع‌آوری شده که نشان می‌دهد کمبود ویتامین D ممکن است از آنچه که پیشتر تصور می‌شد، شیوع بیشتری داشته باشد، به‌خصوص در افراد در معرض خطر بیشتر، مثل افراد مسن، افرادی که در عرض‌های شمالی زندگی می‌کنند و در افرادی که تغذیه نامناسب، سوءجذب یا بیماری مزمن کبدی یا کلیوی دارند. افرادی که پوست تیره دارند نیز با خطر بالایی برای ابتلا به کمبود ویتامین D مواجه‌اند. در مورد سطح مطلوب ۲۵ هیدروکسی ویتامین D (25(OH)D) اختلاف نظرهای زیادی وجود دارد، برخی سطح بالاتر از ۲۰ng/mL را توصیه می‌کنند در حالی که سایرین هدف مطلوب را بیشتر از ۷۵nmol/L (۳۰ng/mL) می‌دانند. برای دستیابی به این**

می‌شود، ولی همچنین می‌تواند سبب از بین رفتن دایمی بافت و به هم ریختن ساختار اسکلت شود. در استخوان تراپکولر، اگر استئوکلاست‌ها به تراپکول‌ها نفوذ کنند، دیگر هیچ الگوی برای ساخت استخوان جدید، باقی نمی‌گذارند و در نتیجه باعث کاهش سریع توده استخوانی شده و یکپارچگی بافت اسفنجی را از بین می‌برند. هرچه تعداد جایگاه‌های بازآرایی بیشتر باشد، احتمال بروز این وقایع نیز بیشتر می‌شود. در استخوان قشری، افزایش فعالیت بازآرایی، استخوان پر منفذتری را ایجاد می‌کند. اثر این پرمنفذ بودن ممکن است بر روی استحکام استخوان قشری، ناچیز باشد ولی این در صورتی است که قطر کلی استخوان تغییر نکند. با این وجود کاهش استقرار استخوان جدید در سطح پرده ضریع با افزایش جذب داخل قشری استخوان همراه گشته، استحکام مکانیکی استخوان‌های بلند را کاهش می‌دهد. حتی افزایش خفیف در الگوهای طبیعی ازدست‌رفتن استخوان، به دلیل تغییرات ساختاری که ایجاد می‌کند، احتمال شکستگی اوستئوپوروتیک را افزایش می‌دهد. اصولاً اوستئوپوروز، یک بیماری ناشی از اختلال ساختار اسکلتی است. ابزار بالینی اصلی که در دسترس است (جذب سنجی با اشعه X دارای انرژی دوگانه) توده اسکلتی را می‌سنجد و نه ساختار آن را داده‌های حاصل از pQCT با تفکیک بالا، مطرح‌کننده ارتباط افزایش سن با تغییرات میکروسکوپی در ساختار بافت استخوان از جمله افزایش منافذ قشری و کاهش ضخامت قشری، است.

### دریافت کلسیم

ممکن است در دوران رشد حداکثر توده استخوانی با دریافت ناکافی کلسیم و سایر عوامل تغذیه‌ای (کالری، پروتئین، و سایر اصلاح) کاهش یافته، منجر به افزایش احتمال اوستئوپوروز در سال‌های آتی شود. در طی دوران بزرگسالی، دریافت ناکافی کلسیم منجر به هیپرپاراتیروئیدسم ثانویه نسبی و افزایش میزان بازآرایی استخوانی جهت حفظ سطح طبیعی کلسیم سرم می‌شود. PTH، هیدروکسیلاسیون ویتامین D در کلیه را تحریک می‌کند و در نتیجه منجر به افزایش سطح ۱,۲۵(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> [ 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ] و تسهیل جذب گوارشی کلسیم می‌شود. PTH دفع کلیوی کلسیم را نیز کاهش می‌دهد. با اینکه اینها

ساخته شدن و جذب استخوان. تغییر در تاوب فعال کردن نواحی بازآرایی جدید، باعث ازدست‌رفتن گذرای استخوان می‌شود تا زمانی که یک حالت تعادل جدید بین جذب و ساخت استخوان ایجاد شود. با وجود این، عدم توازن در بازآرایی استخوان منجر به کاهش ثابت در توده استخوانی می‌شود. به علاوه، وجود بیش از حد نواحی بازآرایی در دستگاه اسکلتی، احتمال نفوذ به تراکول‌ها را افزایش می‌دهد، و در نتیجه قالبی که باید استخوان جدید بر روی آن شکل بگیرد را از بین برده و سرعت ازدست‌رفتن بافت استخوانی را تشدید می‌کند.

شایع‌ترین حالت کمبود استروژن، توقف عملکرد تخمدان در زمان یائسگی است که به‌طور متوسط در ۵۱ سالگی اتفاق می‌افتد (فصل ۴۱۳). پس با میزان فعلی امید به زندگی، زنان به‌طور متوسط ۳۰ سال را بدون تولید استروژن توسط تخمدان‌ها، سپری می‌کنند. مکانیسمی که از طریق آن کمبود استروژن باعث ازدست‌رفتن استخوان می‌شود، در شکل ۵-۴۲ خلاصه شده است. سلول‌های مغز استخوان (ماکروفاژها، مونوسیت‌ها، پیش‌سازهای اوستئوکلاست، ماست سل‌ها) و همچنین سلول‌های استخوانی (استئوبلاست‌ها، استئوسیت‌ها، استئوکلاست‌ها) دارای گیرنده‌های استروژنی (ER)  $\alpha$  و  $\beta$  هستند. فقدان استروژن سبب افزایش تولید RANKL می‌شود و ممکن است با کاهش تولید اوستئوپروتگین، فراخوانی اوستئوکلاست‌ها را افزایش دهد. استروژن همچنین از طریق کنترل میزان آپوپتوز، در تعیین طول عمر سلول‌های استخوانی نقش مهمی را ایفا می‌کند. پس، در حالات محرومیت از استروژن، طول عمر و فعالیت استئوبلاست‌ها ممکن است کاهش یابد، درحالی‌که طول عمر و فعالیت استئوکلاست‌ها افزایش می‌یابد. میزان و طول مدت از دست دادن استخوان بعد از یائسگی متفاوت و غیرقابل پیش‌بینی است. در استخوان اسفنجی هنگامی که سطوح از دست برود، میزان از دست دادن استخوان باید کاهش یابد. در استخوان قشری، از دست دادن استخوان آهسته‌تر است ولی برای مدت زمان طولانی‌تری ادامه می‌یابد.

از آنجایی که فرآیند بازآرایی در سطح استخوان آغاز

سطح، اکثر بزرگسالان به دریافت روزانه ۸۰۰ تا ۱۰۰۰ واحد نیاز دارند، به ویژه افرادی که از قرارگرفتن در معرض نور آفتاب خودداری می‌کنند و یا به‌طور معمول از لوسيون‌های سدکننده اشعه فرابنفش استفاده می‌کنند. عدم کفایت ویتامین D منجر به هیپوپاراتیروئیدسم ثانویه جبرانی می‌شود که عامل خطرزای مهمی برای اوستئوپروز و شکستگی‌ها است. بعضی از مطالعات نشان داده‌اند که بیش از ۵۰٪ از بیماران بستری در بخش‌های عمومی مراکز درمانی، تابلوهای بیوشیمیایی کمبود ویتامین D از جمله افزایش سطح PTH و آلکالین فسفاتاز و کاهش سطح کلسیم یونیزه، را نشان می‌دهند. در زنانی که در عرض‌های جغرافیایی شمالی زندگی می‌کنند، سطح ویتامین D در طی ماه‌های زمستان کاهش می‌یابد. این حالت با کاهش توده استخوانی به‌صورت فصلی همراه بوده، بازگوکننده افزایش بازگردش استخوانی است. حتی در میان افراد سالم و سرپا و دارای تحرک نیز شیوع کمبود خفیف ویتامین D در حال افزایش است که تا حدودی ناشی از کاهش مواجهه با نور خورشید و افزایش استفاده از ضدآفتاب‌های قوی است. درمان با ویتامین D می‌تواند سطح ویتامین D را به حالت طبیعی بازگرداند و از افزایش بازآرایی، تخریب، و شکستگی استخوان‌ها، ناشی از این کمبود جلوگیری کند. بهبود فعالیت عضلانی و راه رفتن<sup>۱</sup> همراه با کاهش میزان سقوط و شکستگی در بین افرادی که در عرض‌های جغرافیایی شمالی زندگی می‌کنند و میزان دریافت ویتامین D بیشتری داشته، سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D [25(OH)D] در آنها بیشتر می‌باشد، نیز به اثبات رسیده است (مطالب بعدی ملاحظه گردد). کفایت ویتامین D همچنین می‌تواند بر خطر بروز و/یا شدت سایر بیماری‌ها تأثیر بگذارد، از جمله بر سرطان‌ها (کولورکتال، پروستات، و پستان)، بیماری‌های خودایمنی، و دیابت. با وجود تعداد زیادی از مطالعات مشاهده‌ای که این فواید خارج اسکلتی بالقوه را مطرح می‌کنند، اما این فواید با کارآزمایی‌های شاهدهار و تصادفی‌شده تأیید نشده‌اند.

### وضعیت استروژن

کمبود استروژن احتمالاً باعث از دست رفتن استخوان با دو مکانیسم مجزا ولی وابسته به هم می‌شود: (۱) فعال کردن نواحی جدید بازآرایی استخوانی، و (۲) تشدید عدم توازن بین

نکرده است.

### داروها

تعداد بسیاری از داروهایی که در درمان‌های بالینی به کار گرفته می‌شوند، به‌طور بالقوه اثراتی تخریبی بر استخوان دارند (جدول ۱-۴۲۵). گلوکوکورتیکوئیدها شایع‌ترین علت اوستئوپروز ناشی از درمان دارویی هستند. اغلب تعیین میزان وابستگی اوستئوپروز به گلوکوکورتیکوئیدها یا سایر عوامل ممکن نیست، چون اثرات ناشی از درمان بر اثرات بیماری اولیه که ممکن است خود نیز باعث ازدست‌رفتن استخوان شود (مثل آرتریت روماتوئید)، اضافه می‌شود. دوزهای بیش از حد هورمون تیروئید می‌تواند بازآرایی استخوان و در نتیجه میزان ازدست‌رفتن استخوان را تسریع کند.

سایر داروها، نسبت به دوزهای فارماکولوژیک گلوکوکورتیکوئیدها اثرات تخریبی کمتری بر روی دستگاه اسکلتی دارند. تصور می‌شود داروهای ضد تشنج، احتمال اوستئوپروز را افزایش دهند، هرچند که بسیاری از افراد تحت درمان به‌طور همزمان کمبود  $1,25(OH)2D$  نیز دارند، زیرا بعضی داروهای ضد تشنج سیستم سیتوکروم  $P450$  و متابولیسم ویتامین D را القا می‌کنند. بیمارانی که پیوند اعضا انجام داده‌اند، در خطر بالای از دست‌دادن سریع استخوان و شکستگی قرار دارند که نه فقط از گلوکوکورتیکوئیدها، بلکه از درمان با سایر داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی مثل سیکلوسپورین و تاکرولیموس (FK506) ناشی می‌شود. به علاوه، این بیماران اغلب ناهنجاری‌های متابولیک زمینه‌ای نظیر نارسایی کبدی یا کلیوی دارند که آنها را مستعد از بین رفتن استخوان می‌کند.

آنزیم آروماتاز آندروژن‌ها و سایر پیش‌سازهای فوق کلیوی را به استروژن تبدیل می‌کند؛ مهارکننده‌های آروماتاز، سطح این آنزیم را با قدرت مسدود کرده و سطح استروژن در گردش را در دوران پس از یائسگی به نحو بارزی کاهش می‌دهند. این داروها، برای درمان مراحل مختلف سرطان پستان به کار می‌روند، و معلوم شده است که اثرات مخربی بر تراکم استخوان و خطر شکستگی دارند. اخیراً اثر داروهای متنوعی در افزایش از دست رفتن استخوان و شکستگی مشخص شده است. این داروها شامل مهارکننده‌های انتخابی برداشتن سروتونین (SSRI)، مهارکننده‌های پمپ

می‌شود، در نتیجه استخوان ترایکولار که به‌طور قابل‌ملاحظه‌ای در مقایسه با استخوان قشری، سطح وسیع‌تری (۸۰٪ از کل) دارد، با کمبود استروژن بیشتر متأثر خواهد شد. در نواحی که نقش استخوان ترایکولار در استحکام استخوانی برجسته‌تر است، شکستگی زودتر اتفاق می‌افتد؛ در نتیجه شکستگی‌های مهره‌ای، شایع‌ترین نتیجه زودرس کمبود استروژن هستند.

### فعالیت فیزیکی

عدم فعالیت، مثل استراحت طولانی‌مدت در بستر یا فلج، باعث ازدست‌رفتن چشمگیر بافت استخوانی می‌شود. به همین دلیل، ورزشکاران نسبت به جمعیت عمومی، توده استخوانی حجیم‌تری دارند. این تغییرات در توده اسکلتی بیشتر زمانی مشهود است که در طی زمان رشد و پیش از سنین بلوغ، تحریک آغاز شود. بزرگسالان کمتر از کودکان قادر به افزایش توده استخوانی از طریق شروع فعالیت فیزیکی هستند. داده‌های اپیدمیولوژیک از اثرات سودمند فعالیت فیزیکی سنگین و طولانی‌مدت بر دستگاه اسکلتی حمایت می‌کنند. احتمال شکستگی در جوامع روستایی و در کشورهایی که فعالیت فیزیکی تا سنین پیری حفظ می‌شود، کمتر است. با وجود این، زمانی که ورزش در سنین بزرگسالی آغاز می‌شود، اثر ورزش متوسط، نسبتاً کم است و در مطالعات کوتاه‌مدت با طول کمتر از ۲ سال، توده استخوانی را ۱ تا ۲٪ افزایش می‌دهد. همچنین معتقدند افراد فعال‌تر احتمال کمتری برای سقوط دارند و بیشتر قادر به محافظت از خود هنگام سقوط کردن هستند، بنابراین احتمال شکستگی در آنها کاهش می‌یابد.

### بیماری مزمن

تعدادی از بیماری‌های ژنتیکی و اکتسابی، با افزایش احتمال اوستئوپروز همراه هستند (جدول ۱-۴۲۵). مکانیسم‌هایی که در ازدست‌رفتن استخوان دخیل هستند، در هر بیماری منحصر بفرد بوده و نوعاً از عوامل متعددی از جمله تغذیه، کاهش سطح فعالیت فیزیکی و عواملی که میزان بازآرایی استخوانی را تحت تأثیر قرار می‌دهند، منتج می‌شوند. در اکثر (ولی نه در همه) شرایط، تشخیص اولیه هنگامی مطرح می‌شود که اوستئوپروز هنوز به صورت بالینی تظاهر

پروتون (PPI) و تیاژولیدینون‌ها می‌شوند. در بعضی موارد افتراق خطر ناشی از بیماری زمینه‌ای از خطر قابل انتساب به دارو، دشوار است. برای مثال، افسردگی و دیابت خود فاکتور خطرزایی برای شکستگی هستند.

### مصرف سیگار

استفاده از سیگار به مدت طولانی، اثراتی تخریبی بر توده استخوانی دارد. این اثرات ممکن است مستقیماً ناشی از اثرات سمی بر استئوبلاست‌ها باشد یا به‌طور غیرمستقیم از تغییر متابولیسم استروژن، ناشی شود. به‌طور متوسط، سیگاری‌ها ۱ تا ۲ سال زودتر از جمعیت عمومی یائسه می‌شوند. سیگار کشیدن اثرات ثانویه‌ای نیز دارد که می‌توانند وضعیت اسکلتی را تغییر دهند، از جمله: مشکلات همزمان تنفسی و سایر ناخوشی‌ها، سستی، کاهش فعالیت بدنی، اختلال تغذیه‌ای، و نیاز به داروهای دیگر (مثل گلوکوکورتیکوئیدها برای بیماری ریوی).

### اندازه‌گیری توده استخوانی

روش‌های غیرتهاجمی متعددی در حال حاضر برای تخمین توده اسکلتی یا تراکم آن در اختیار قرار دارد. این روش‌ها شامل، جذب سنجی با اشعه<sup>۱</sup> X دارای انرژی دوگانه<sup>۱</sup> (DXA)، جذب سنجی با اشعه<sup>۲</sup> X دارای انرژی منفرد<sup>۲</sup> (SXA)، توموگرافی کامپیوتری کمی و اولتراسوند (US) است. DXA یک روش اشعه<sup>۲</sup> X با دقت بالاست که به روشی استاندارد برای اندازه‌گیری تراکم استخوانی بدل شده است. هرچند این روش برای اندازه‌گیری همه بخش‌های اسکلتی قابل استفاده است، معیارهای بالینی معمولاً از هیپ و ستون مهره‌های کمری به دست می‌آید. DXA برای اندازه‌گیری ترکیب‌بندی بدن نیز قابل استفاده است. در روش DXA، دو پرتوی X با انرژی متفاوت، جهت تخمین مساحت بافت معدنی شده به کار گرفته می‌شود و محتوای املاح معدنی به این مساحت تقسیم می‌شود که فقط تا حدودی از لحاظ اندازه بدن، تصحیح شده‌اند. با این وجود، این تصحیح فقط به این دلیل نسبی است که DXA یک اسکن دوبعدی است و نمی‌تواند عمق یا طول خلفی قدامی استخوان را تخمین بزند. پس بیشتر افراد ریزنقش، تراکم املاح استخوانی

(BMD) کمتر از متوسط دارند. این ویژگی در تفسیر نتایج BMD در بالغین جوان مهم است و باید در هر سنی به آن توجه شود. خارهای استخوانی که در استئوآرتریت فراوانند، معمولاً تراکم استخوانی ستون مهره‌ها را به‌طور کاذب بیشتر نشان می‌دهند و مشکلات خاصی را برای اندازه‌گیری ستون مهره‌ها در افراد مسن سبب می‌شوند. از آنجایی که تجهیزات DXA توسط کارخانجات مختلفی تولید می‌شود، میزان برون‌ده آنها از لحاظ عددی، متفاوت است. در نتیجه روش استاندارد به این صورت درآمده که با استفاده از T-score نتایج را با مقادیر «طبیعی» ارتباط می‌دهند، (T-score یک برابر یک SD است)، به این معنا که نتایج افراد را با نتایج جمعیت جوانی که از لحاظ نژاد و جنس با آنها جور شده‌اند، مقایسه می‌کنند. Z-score (که آن هم به صورت SD اندازه‌گیری می‌شود) نتایج افراد را با جمعیتی که از لحاظ سنی با آنها جور شده‌اند و از لحاظ نژاد و جنس هم جور هستند، مقایسه می‌کند. پس یک زن ۶۰ ساله با Z-score -۱ (یک انحراف معیار زیر میانگین سنی)، T-score -۲٫۵ (۲٫۵ انحراف معیار زیر میانگین گروه شاهد جوان) خواهد داشت (شکل ۶-۴۲۵). T-Score کمتر از -۲٫۵ در مهره‌های کمری، گردن فمور، یا کل هیپ را، معیار تشخیص اوستئوپروز در نظر گرفته‌اند. همانگونه که پیش از این اشاره شد، بیش از ۵۰٪ شکستگی‌ها در افراد دارای توده استخوانی پایین اتفاق می‌افتد تا افراد دچار اوستئوپروز؛ در نتیجه تلاش‌هایی برای باز تعریف بیماری به عنوان خطر شکستگی به جای یک BMD خاص در جریان است. براساس این مفاهیم، شکستگی‌های ستون مهره و هیپ در نبود یک ترومای شدید، بدون در نظر گرفتن BMD، برای تشخیص اوستئوپروز کافی خواهد بود. شکستگی در سایر نواحی مثل لگن، پروگزیمال استخوان بازو و مچ دست در حضور یک BMD پایین، مؤید تشخیص اوستئوپروز خواهد بود. از CT نیز می‌توان برای ارزیابی ستون مهره و هیپ استفاده کرد ولی به علت مواجهه بیشتر با اشعه و قیمت بالاتر و همچنین کم‌تر بودن داده‌های تأییدکننده توانایی آن در پیش‌بینی خطر شکستگی در مقایسه با سنجش BMD به روش DXA، به ندرت از CT در موارد بالینی استفاده

1- dual-energy X-ray absorptiometry

2- Single-energy X-ray absorptiometry



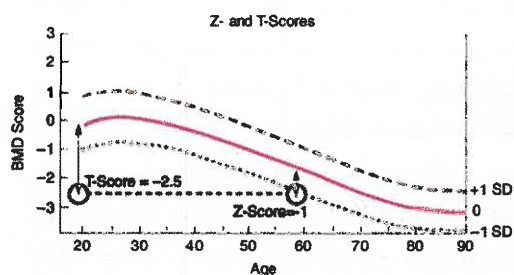
همه این روش‌های اندازه‌گیری BMD، توسط اداره غذا و داروی ایالات متحده (FDA) تأیید شده‌اند، چون همه آنها می‌توانند خطر بروز شکستگی را پیش‌بینی کنند. هیپ در اغلب افراد، ناحیه ارجح برای اندازه‌گیری تراکم استخوانی است، چون می‌تواند احتمال شکستگی هیپ را که مهم‌ترین پیامد اوستئوپروز است، بهتر از هر مکان دیگری برای اندازه‌گیری تراکم استخوان، پیش‌بینی کند. وقتی سنجش هیپ به روش DXA انجام می‌شود، ستون مهره‌ها نیز در همان زمان قابل اندازه‌گیری است. در افراد جوانتر مثل زنان حدود سنین یائسگی یا زنانی که تازه یائسه شده‌اند، اندازه‌گیری تراکم ستون مهره‌ها ممکن است حساس‌ترین شاخص از بین رفتن توده استخوانی باشد. FRAX که ابزاری جهت ارزیابی خطر است، از BMD گردن femur برای ارزیابی خطر ۱۰ ساله شکستگی استفاده می‌کند (به ادامه مطالب رجوع کنید).

### زمان مناسب برای اندازه‌گیری توده استخوان

برای استفاده از تراکم‌سنجی استخوان در طب بالینی، رهنمودهایی وضع شده است. راه کارهای اولیه مطرح شده توسط بنیان ملی اوستئوپروز<sup>۱</sup>، انجام سنجش توده استخوانی در زنان بعد از سنین یائسگی را سفارش می‌کند، با این فرض که آنها علاوه بر سن، جنس و کمبود استروژن، یک یا چند عوامل خطر برای دیگر نیز برای اوستئوپروز دارند. همچنین این راه کارها سفارش می‌کنند که در همه زنان تا ۶۵ سال، اندازه‌گیری توده استخوانی صورت گیرد؛ این روش توسط «نیروی ضربتی خدمات بهداشتی و پیش‌گیری ایالات متحده» تصویب شده است. معیارهای تأیید شده توسط سازمان Medicare برای بازپرداخت هزینه‌های BMD، در جدول ۲-۴۵۲ خلاصه شده است.

### زمان مناسب برای درمان بر اساس نتایج توده استخوان

بر اساس اکثر دستورالعمل‌ها، بیماران باید زمانی برای درمان



شکل ۶-۴۲۵ ارتباط بین Z-Score و T-Score در یک زن ۶۰ ساله. BMD، تراکم ماده معدنی استخوان؛ SD، انحراف معیار.

می‌شود. از CT محیطی با تفکیک بالا برای سنجش استخوان‌های ساعد یا تیبیا استفاده می‌شود که یک ابزار تحقیقاتی غیرتهاجمی برای سنجش ساختار اسکلتی است. MRI نیز در زمینه‌های تحقیقاتی برای به دست آوردن اطلاعات ساختاری در ساعد و شاید هیپ، قابل استفاده است.

از تجهیزات DXA می‌توان برای به دست آوردن تصاویر جانبی<sup>۱</sup> از ستون مهره، از T4 تا L4، استفاده کرد، که این روش را ارزیابی شکستگی مهره‌ای<sup>۲</sup> (VFA) می‌نامند. اگرچه این روش قطعیت رادیوگرافی را ندارد، اما یک ابزار غربالگری مناسب برای شرایطی از جمله کاهش قه، درد کمر یا تغییرات وضعیتی است که مطرح‌کننده شکستگی مهره<sup>۳</sup> تشخیص داده نشده هستند. به علاوه، از آنجا که در سنین بالا، شکستگی‌های مهره بسیار شایع است، تصویربرداری از ستون مهره‌ها برای غربالگری در زنان و مردانی که توده استخوانی پایین (T-score < 1) دارند به ترتیب در سنین ۷۰ و ۸۰ سالگی توصیه می‌شود.

اولتراسوند برای سنجش توده استخوانی از طریق محاسبه کاهش سیگنال‌هایی که از استخوان عبور می‌کنند یا محاسبه سرعت عبور امواج از عرض استخوان، مورد استفاده قرار می‌گیرد. مشخص نیست که آیا اولتراسوند، ویژگی‌های دیگر استخوان، غیر از جرم (مثلاً کیفیت) را نیز ارزیابی می‌کند یا خیر، اما این مسأله یکی از فواید بالقوه این روش است. به علت قیمت نسبتاً ارزان و قابلیت جابجایی، اولتراسوند جوابگوی استفاده به‌عنوان روش غربالگری است.

1- Lateral

2- Vertebral fracture assessment

3- National Osteoporosis Foundation

## انجام BMD در افراد زیر مورد نظر است:

- زن ۶۵ ساله و مسن تر و مردان ۷۰ ساله و مسن تر، بدون در نظر گرفتن عوامل خطرزای بالینی
- زنان جوان تر پس از یائسگی، زنان حین یائسگی و مردان در سنین ۶۹-۵۰ سال، دارای عوامل خطرزای بالینی برای شکستگی
- بزرگسالانی که پس از ۵۰ سالگی شکستگی دارند.
- بزرگسالانی که یک بیماری (مثل آرتریت روماتوئید) یا مصرف یک دارو (مثل گلوکوکورتیکوئیدها با دوز روزانه  $\geq 5\text{mg}$  پردنیزون یا معادل آن برای حداقل ۳ ماه) دارند که با کاهش توده استخوانی یا از دست دادن استخوان مرتبط است.

## اندیکاسیون های تصویربرداری از مهره

جدول ۳-۴۲۵

### در افراد زیر تصویربرداری از مهره مورد نظر است:

- در تمام زنان ۷۰ ساله و مسن تر و تمام مردان ۸۰ ساله و مسن تر، اگر T-score تراکم معدنی استخوان (BMD)  $\leq -1.0$  - یا کمتر باشد.
- در زنان ۶۹-۶۵ ساله و مردان ۷۹-۷۵ ساله، اگر T-Score تراکم معدنی استخوان  $\leq -1.5$  - یا کمتر باشد.
- در زنان پس از یائسگی در سنین ۶۴-۵۰ سال و مردان در سنین ۶۹-۵۰ سال، دارای عوامل خطر خاص:
  - شکستگی با ترومای اندک
  - کاهش قد  $1.5/8$  اینچ یا بیشتر (۴cm) در گذشته
  - کاهش قد  $1.0/8$  اینچ یا بیشتر (۲cm) به صورت آینده نگر
  - درمان اخیر یا ادامه دار و طولانی مدت با گلوکوکورتیکوئید

در نظر گرفته شوند که BMD آنها در ستون مهره، کل هیپ یا گردن فمور بیش از  $2.5$  انحراف معیار زیر مقدار میانگین برای بزرگسالان جوان ( $T\text{-score} \leq -2.5$ ) باشد. همچنین، برای زنان یائسه‌ای که دارای عوامل خطر ساز شکستگی هستند، حتی اگر BMD آنها در محدوده اوستئوپروز نباشد، باید درمان را در نظر گرفت. عوامل خطر ساز (سن، سابقه شکستگی، سابقه خانوادگی شکستگی هیپ، کم بودن وزن بدن، سیگار کشیدن، افراط در مصرف الکل، مصرف استروئید، و آرتریت روماتوئید) را می‌توان به همراه BMD، برای سنجش احتمال شکستگی طی یک دوره ۵ یا ۱۰ ساله به کار برد. آستانه درمان، به نتایج بررسی‌های هزینه - تأثیر بستگی دارد، ولی احتمالاً آستانه درمان در ایالات متحده به صورت احتمال شکستگی ۱٪ در سال خواهد بود.

## رویکرد به بیمار:

### اوستئوپروز

دوره گذر حوالی سنین یائسگی، موقعیت مناسبی است برای شروع بحث در خصوص عوامل خطرزای اوستئوپروز و در نظر گرفتن مواردی که انجام آزمون BMD را الزامی می‌کند. یک شرح حال و معاینه دقیق باید جهت شناسایی عوامل خطرزای اوستئوپروز انجام گیرد. Z-score پایین، شک به بیماری ثانویه را تقویت می‌کند. کوتاه شدن قد بیش از  $2.5$  تا  $3.8\text{cm}$  (۱ تا  $1.5$  اینچ)، اندیکاسیونی است برای انجام رادیوگرافی یا ارزیابی شکستگی مهره‌ای (VFA) توسط DXA جهت رد شکستگی‌های بدون علامت مهره‌ها؛ این بررسی باید در صورت وجود کیفوز یا کمردرد قابل توجه، به خصوص

اگر بعد از یائسگی شروع شده باشد نیز انجام شود. در افراد مناسب، غربالگری BMD و تصویربرداری مهره‌ای حتی در نبود هیچ عامل خطرزای خاصی باید همانند موارد بالا، انجام شود (جدول ۳-۴۲۵). برای بیمارانی که با شکستگی مراجعه می‌نمایند، اطمینان از این مسأله مهم است که شکستگی ثانویه به بدخیمی زمینه‌ای نباشد. این حالت معمولاً در رادیوگرافی معمولی مشخص می‌شود اما گهگاه CT، MRI یا اسکن‌های رادیونوکلئید ممکن است لازم شود.

## ارزیابی‌های معمول آزمایشگاهی

هیچ الگوریتم ثابتی برای ارزیابی زنان مبتلا به

کورتیزول آزاد ادرار یا سطح کورتیزول ناشتای سرم را پس از تجویز دگزامتازون شبانه باید اندازه‌گیری کرد. وقتی شک به بیماری روده‌ای، سوءجذب یا سوءتغذیه وجود دارد، آلبومین سرم، کلسترول و شمارش کامل سلول‌های خونی باید بررسی شود. کم‌خونی (ماکروسیتیک [کمبود ویتامین B<sub>12</sub> یا اسید فولیک] یا میکروسیتیک، [کمبود آهن])، یا کاهش کلسترول سرم یا کاهش سطح کلسیم ادرار ممکن است نمایانگر سوءجذب بدون علامت باشد. در صورتی که این ویژگی‌ها یا سایر تظاهرات حاکی از سوءجذب باشند، ارزیابی‌های بیشتری مورد نیاز است. بیماری سلیاک بدون علامت همراه با سوءجذب انتخابی با شیوع روزافزونی مشاهده می‌شود؛ تشخیص از طریق آزمایش آنتی‌بادی‌های آنتی‌گلیادین، آنتی‌اندومیزال، یا ترانس‌گلوتامیناز امکان‌پذیر است ولی ممکن است به بی‌یوسی از راه اندوسکوپی نیاز داشته باشد. امتحان یک رژیم غذایی فاقد گلوتن می‌تواند این تشخیص را اثبات کند (فصل ۳۳۹). در صورت مشاهده اوستئوپروز همراه با علائمی مثل راش، آلرژی‌های متعدد، اسهال، یا برافروختگی، باید با اندازه‌گیری هیستامین ادرار ۲۴ ساعته یا اندازه‌گیری تربیتاز سرم، احتمال ماستوسیتوز را بررسی کرد.

میلوم می‌تواند به شکل یک اوستئوپروز فراگیر ظاهر کند، با وجود این به‌صورت شایع‌تر با درد استخوانی و ضایعات شبیه «اثر منگنه»<sup>۱</sup> در رادیوگرافی مشخص می‌شود. الکتروفورز سرم و ادرار و / یا ارزیابی زنجیره آزاد سبک در سرم، جهت کنار گذاشتن این تشخیص مورد نیاز است. به طور شایع‌تر گاموباتی تک‌دودمانی با اهمیت نامشخص<sup>۲</sup> (MGUS) دیده می‌شود و در ادامه بیمار برای اطمینان از اینکه این یافته، مراحل اولیه میلوم نباشد، پایشی می‌شود. سالانه حدود ۱٪ بیماران مبتلا به MGUS به میلوم پیشرفت می‌کنند. بی‌یوسی مغز استخوان ممکن است جهت کنار گذاشتن تشخیص میلوم (در بیمارانی که نتایج الکتروفورز دوبله دارند) لازم شود و می‌تواند جهت کنار گذاشتن تشخیص ماستوسیتوز، لوسمی و سایر اختلالات ارتشاحی مغز استخوان از جمله

اوستئوپروز وجود ندارد. ارزیابی کلی شامل شمارش کامل سلول‌های خونی، کلسیم سرم و کلسیم ادرار ۲۴ ساعته، آزمون‌های عملکرد کبد و کلیه و سنجش سطح 25(OH)D<sub>2</sub> برای شناسایی برخی از علل ثانویه مربوط به کاهش نوده استخوانی به‌خصوص در زنانی که مبتلا به شکستگی هستند یا Z-score خیلی پایین دارند، مفید است. افزایش کلسیم سرم، مطرح‌کننده هیپریپاراتیروئیدسم یا بدخیمی است درحالی‌که کاهش سطح سرمی کلسیم ممکن است نشان‌دهنده سوءتغذیه و استئومالاسی باشد. در حضور هیپرکلسمی، سطح PTH سرم، بین هیپریپاراتیروئیدسم (PTH ↑) و بدخیمی (PTH ↓) افتراق می‌گذارد و بالا بودن سطح PTHrP می‌تواند در تأیید وجود هیپرکلسمی هومورال ناشی از بدخیمی، کمک‌کننده باشد (فصل ۴۲۴). کلسیم ادراری پایین (<۵۰ mg/۲۴h)، استئومالاسی، سوءتغذیه یا سوءجذب را مطرح می‌کند؛ کلسیم ادراری بالا (بیش از ۳۰۰ mg/۲۴ ساعت) نشانه هیپرکلسمی اوری است و باید بیشتر مورد بررسی قرار گیرد. هیپرکلسمی عمدتاً در سه حالت اتفاق می‌افتد: (۱) نشت کلسیم از کلیه، که در مردان مبتلا به اوستئوپروز شایع‌تر است؛ (۲) هیپرکلسمی جذبی، که می‌تواند ایدیوپاتیک باشد یا با افزایش 1,25(OH)<sub>2</sub>D در بیماری گرانولوماتوز همراه باشد؛ یا (۳) بدخیمی‌های خونی با حالاتی که با افزایش بازگردش استخوانی همراه هستند مثل بیماری پازه، هیپریپاراتیروئیدسم و هیپرتیروئیدسم. هیپرکلسمی کلیوی با دیورتیک‌های تیازیدی درمان می‌شود که کلسیم ادرار را کاهش داده و به حفظ کلسیم کمک می‌کنند.

در افرادی که دچار شکستگی‌های مرتبط با اوستئوپروز شده‌اند یا تراکم استخوانی آنها در محدوده اوستئوپروز است، باید سطح 25(OH)D سرم را اندازه‌گیری کرد، چون مقدار دریافت ویتامین D لازم برای رسیدن به سطح هدف بیشتر از ۳۰-۲۰۰ ng/mL، بسیار متغیر است. در تمام افرادی که برای اوستئوپروز تحت درمان قرار می‌گیرند، باید سطح ویتامین D به حد مطلوب رسانده شود. هیپرتیروئیدی را باید با اندازه‌گیری هورمون محرک تیروئید (TSH) ارزیابی کرد.

در صورت شک بالینی به سندرم کوشینگ، سطح

1- punched-out

2- monoclonal gammopathy of unclear significance



استخوانی، بازآرایی استخوانی به سرعت کاهش می‌یابد و کاهش سرعت جذب استخوانی زودتر از کاهش سرعت ساخت آن، ایجاد می‌شود. مهار جذب استخوانی در طی حدود ۳ ماه به حداکثر می‌رسد. بنابراین، اندازه‌گیری میزان جذب استخوانی (C - تلویپتید [CTX] شاخص ارجح است) پیش از شروع درمان و ۳ تا ۶ ماه پس از شروع آن، می‌تواند نسبت به انجام تراکم ستیجی استخوانی، سریع‌تر میزان پاسخ‌دهی بیمار را تخمین بزند. کاهش در شاخص‌های جذبی، بعد از درمان با مهارکننده‌های قدرتمند جذب مانند بیس فسفونات‌ها، دنوسوماب یا استروژن با دوز استاندارد، قابل نشان دادن است. این اثر بعد از شروع درمان با داروهای ضعیف‌تر مثل رالوکسیفن<sup>۲</sup> یا کلسی‌تونین داخل بینی، کمتر دیده می‌شود. پاسخ‌دهی یک شاخص بیوشیمیایی نسبت به درمان، به‌خصوص در بیماران بدون علامت مفید است و به اطمینان از پذیرش طولانی‌مدت درمان، کمک می‌کند. شاخص‌های بازگردش استخوان برای پایش اثرات داروهای اوستئوآنابولیک مانند 1-34hPTH یا تری‌پاراتید<sup>۳</sup>، نیز مفید هستند، این داروها سبب افزایش سریع تشکیل (PINP ترجیح داده می‌شود، اما اوستئوکلاستین یک جایگزین منطقی است) و سپس افزایش جذب استخوان می‌شوند. پیشنهادات اخیر برای یک دوره "قطع دارو" (به ادامه مباحث رجوع شود) کاربرد دیگری برای شاخص‌های بیوشیمیایی فراهم آورده است، که امکان ارزیابی اثر قطع داروهای مانند بیس فسفونات‌ها را فراهم می‌آورد.

## درمان اوستئوپروز

### درمان بیماران مبتلا به شکستگی

درمان بیماران مبتلا به اوستئوپروز معمولاً شامل درمان شکستگی‌های حاد به علاوه درمان بیماری زمینه‌ای می‌شود. شکستگی‌های هیپ تقریباً همیشه نیاز به ترمیم به روش جراحی دارد تا بیمار بتواند توانایی تحرک خود را بازیابد. برحسب محل شکستگی و شدت آن، وضعیت

بیماری گوشه نیز استفاده شود. اگرچه سندرم‌های MGUS خوش‌خیم هستند اما ممکن است با کاهش توده استخوانی و افزایش بازگردش استخوان مرتبط باشند.

### بیوپسی استخوان

نشان‌دار کردن اسکلت با تتراسایکلین، امکان تعیین میزان بازآرایی<sup>۱</sup> استخوانی و ارزیابی سایر بیماری‌های متابولیک استخوانی را ایجاد می‌کند. در حال حاضر کاربرد آزمون‌های BMD به همراه ارزیابی هورمونی و شاخص‌های بیوشیمیایی بازآرایی استخوان، به‌طور گسترده‌ای جایگزین بیوپسی استخوان در کاربرد بالینی شده است، هرچند که در پژوهش‌های بالینی و ارزیابی مکانیسم اثر داروها بر اوستئوپروز، بیوپسی استخوان هنوز هم ابزار مهمی محسوب می‌شود.

### شاخص‌های بیوشیمیایی

چندین آزمون بیوشیمیایی در دسترس است که شاخصی برای نشان دادن سرعت کلی بازآرایی استخوانی فراهم می‌آورد (جدول ۴-۴۲۵). شاخص‌های بیوشیمیایی معمولاً به‌صورت شاخص‌هایی معرفی می‌شوند که عمدتاً با ساخت یا جذب استخوان، ارتباط دارند. این آزمون‌ها، در یک نقطه واحد زمانی، وضعیت کلی بازآرایی استخوان را اندازه‌گیری می‌کنند. کاربرد بالینی این آزمون‌ها به علت تنوع بیولوژیک آنها (تا حدودی به دلیل تغییرات در طول شبانه‌روز) و تفاوت‌هایی که از لحاظ تجزیه و تحلیل دارند، محدود شده است، هرچند که عامل محدود کننده دوم در حال برطرف شدن است.

شاخص‌های بیوشیمیایی جذب استخوانی ممکن است در پیش‌بینی احتمال شکستگی، به‌خصوص در افراد مسن، و صرف نظر از تراکم استخوان، کمک‌کننده باشند. در زنان ۶۵ ساله و بالاتر، زمانی که نتایج تراکم استخوانی بیشتر از آستانه‌های معمول درمان است (در بالا ذکر شد)، اگر سطح بالایی از جذب استخوانی وجود داشته باشد، باید به سرعت جهت درمان اقدام کرد. کاربرد اصلی شاخص‌های بیوشیمیایی، استفاده جهت پایش پاسخ به درمان است. با استفاده از داروهای مهارکننده جذب

1- remodeling

2- raloxifene

3- teriparatide



جدول ۴-۲۵

انسدیکاسیون های سنجش  
شاخص های بیوشیمیایی

شاخص های بیوشیمیایی بازگردش استخوان ممکن است:

- خطر شکستگی را مستقل از تراکم استخوان پیش بینی کنند.
- میزان کاهش خطر شکستگی را در صورت تکرار ۳ تا ۶ ماه پس از درمان توسط درمان های مورد تأیید FDA، پیش بینی کنند.
- مقدار افزایش BMD با درمان های مورد تأیید FDA را پیش بینی کنند.
- سرعت از دست رفتن استخوان را پیش بینی کنند.
- به شناسایی همکاری کافی بیمار و تداوم درمان اوستئوپروز کمک کنند.
- به تعیین دوره قطع دارو<sup>۱</sup> کمک کنند (داده های برای حمایت از کاربرد بدین منظور بسیار محدود هستند، ولی مطالعاتی در حال انجام است).

کیفویلاستی<sup>۴</sup>) ممکن است موجب تسکین چشمگیر و فوری درد در بیماران مبتلا به کمردرد شدید ناشی از شکستگی های حاد یا تحت حاد مهره ای شود. نگرانی از جهت ایمنی این روش عبارتند از: نشت سیمان به همراه عوارض عصبی، و افزایش خطر شکستگی مهره مجاور به علت سختی استخوان درمان شده. این که دقیقاً کدام بیمار کاندیدای مناسب برای این روش است نامشخص می باشد. دوره های کوتاه مدت استراحت در رختخواب ممکن است برای کنترل کردن درد کمک کننده باشد اما در کل، تحرک هر چه سریعتر بیمار سفارش می شود، زیرا از کاهش بیشتر توده استخوانی به علت عدم تحرک جلوگیری می کند. گهگاه استفاده از یک بریس<sup>۵</sup> با خاصیت ارتجاعی و نرم ممکن است امکان حرکت هرچه سریعتر را تسهیل کند. اغلب اسپاسم های عضلانی در شکستگی های درهم فشرده حاد اتفاق می افتد و می تواند با شل کننده های عضلانی و گرما درمانی کنترل شود.

درد شدید معمولاً در طی ۶ تا ۱۰ هفته بهبود می یابد. درد شدید مزمن تر ممکن است مطرح کننده احتمال میلود متعدد یا بیماری متاستاتیک زمینه ای باشد. درد مزمن پس از شکستگی مهره احتمالاً دارای منشاء استخوانی نیست، و به جای آن از کشیدگی های غیرطبیعی عضلات، لیگامان ها و تاندون ها و ثانویه به آرتريت صفحات مفصلی، مرتبط با تغییراتی در شکل قفسه سینه و/یا شکم، ناشی می شود. درمان مؤثر درد مزمن مشکل است و ممکن است نیازمند داروهای ضددرد و در برخی موارد حتی ضددردهای مخدری باشد. استراحت مکرر و با فاصله، در وضعیت طاق باز یا نیمه خمیده اغلب مورد نیاز است تا به بافت های نرم تحت فشار، اجازه شل شدن داده شود. ورزش های تقویت کننده عضلات پشت (پاراسپینال) ممکن است سودمند باشد. گرما درمانی به شل شدن عضلات و کاهش درد عضلانی کمک می کند. انواع متنوعی از روش های درمانی فیزیکی از جمله اولتراسوند و تحریک عصبی از طریق پوست ممکن است در بعضی از بیماران سودمند باشند. درد در ناحیه گردن نیز ایجاد می شود ولی

مفصل مجاور و وضعیت عمومی بیمار، ممکن است روش های درمان شامل جا انداختن باز و ثابت کردن داخلی با میخ ها و صفحات، همی آرتروپلاستی و آرتروپلاستی کامل شود. این روش های جراحی، با انجام بازتوانی جدی با هدف بازگرداندن بیمار به سطح عملکردی پیش از شکستگی، دنبال می شود. شکستگی های استخوان های بلند (مثل مچ دست) اغلب نیاز به ثابت کردن خارجی یا داخلی دارد. سایر شکستگی ها (مثل شکستگی مهره ها، دنده و لگن) معمولاً با مراقبت های حمایتی و بدون نیاز به درمان خاص اورتوپدی، درمان می شوند.

فقط حدود ۲۵ تا ۳۰٪ از شکستگی های درهم فشرده مهره ها، با کمر درد ناگهانی تظاهر می یابد. جهت شکستگی های علامت دار و حاد، درمان با ضددردها از جمله داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی و/یا اسامینوفن و در بعضی موارد اضافه نمودن داروهای مخدر (کدئین یا اوکسی کدون) مورد نیاز است. تعدادی کارآزمایی کوچک و تصادفی شده بالینی نشان داده است که ممکن است کلسی تونین، درد ناشی از شکستگی حاد درهم فشرده مهره را کاهش دهد. تزریق جلدی سیمان مصنوعی (پلی متیل متاکریلات<sup>۲</sup>) به داخل جسم مهره (ورتبروپلاستی<sup>۳</sup> یا

1- drug holiday

2- polymethylmethacrylate

3- vertebroplasty

4- kyphoplasty

5- brace

تکرار باشد، علاوه بر بهبود چشمگیر در مخارج مراقبت‌های بهداشتی، کاهش شدید بروز شکستگی هیپ و بهبود عوارض و مرگ‌ومیر در جمعیت مسن را شاهد خواهیم بود.

### درمان بیماری زمینه‌ای

می‌توان بیماری‌رانی که با شکستگی‌های معمول ناشی از اوستئوپروز (به خصوص هیپ و ستون مهره‌ها) مراجعه می‌کنند را مبتلا به اوستئوپروز فرض کرده و بر این اساس آنها را درمان کرد. بیماری‌رانی که اوستئوپروز آن‌ها به وسیله BMD تشخیص داده می‌شود نیز به همین صورت درمان می‌شوند. سایر بیماری‌رانی که شکستگی دارند و آن‌هایی که کاهش توده استخوان دارند را می‌توان براساس خطر شکستگی در آینده طبقه‌بندی کرد و اگر خطر به اندازه کافی بالا باشد، تحت درمان قرار داد. با این حال، باید بر این نکته تأکید شود که ارزیابی خطر در هر فرد بیمار، یک محاسبه غیردقیق است. شکستگی‌ها، رخدادهای شانس هستند که ممکن است برای هر کسی اتفاق بیافتد. بیماران اغلب فایده نسبی داروها در مقایسه با خطرات مشاهده شده آن‌ها را درک نمی‌کنند.

### کاهش عوامل خطر ساز ابزارهای متعددی برای

ارزیابی خطر وجود دارند. در دسترس‌ترین ابزار FRAX است که توسط گروهی برای WHO توسعه داده شده است و به عنوان بخشی از گزارش بسیاری از دستگاه‌های DXA در دسترس است. به صورت آنلاین هم می‌توان به آن دسترسی داشت (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?locationValue=9>) (شکل ۷-۴۲۵). در ایالات متحده، تخمین زده شده است که درمان بیماران اگر خطر شکستگی اصلی (شامل هیپ، ستون مهره بالینی، پروگزیمال بازو، تیبیا) طی ۱۰ سال در FRAX  $\geq 20\%$  باشد و / یا خطر ۱۰ ساله شکستگی هیپ،  $\geq 3\%$  باشد، درمان نسبت به اثری که دارد، مقرون به صرفه است. FRAX ابزاری ناقص است زیرا خطر سقوط را ارزیابی نکرده و زمانی که BMD وارد شود،

این درد حاصل شکستگی‌های درهم فشرده نیست (که تقریباً هرگز در اثر اوستئوپروز، در ستون مهره‌های گردنی اتفاق نمی‌افتد) بلکه درد گردن در شخصی که کیفوز شدید ناحیه قفسه سینه دارد، فشار مزمن بر عضلات ناشی از تلاش برای بالا نگاه داشتن سر است.

شکستگی‌های متعدد مهره، اغلب با نشانه‌های روانی همراه می‌شود، اما به‌طور معمول همیشه تشخیص داده نمی‌شوند. تغییرات شکل بدن و کمر درد می‌تواند موجب ازدست‌دادن واضح خودانگاره<sup>۱</sup> و افسردگی ثانویه شود. تغییر تعادل که از کیفوز و تغییر مکان مرکز ثقل به سمت جلوی بدن نتیجه می‌شود، منجر به ایجاد حالت ترس از سقوط و در نتیجه تمایل به ماندن در خانه می‌شود و این آغاز جدا شدن از اجتماع است. این علائم در برخی موارد با حمایت خانواده و/یا روان درمانی، تخفیف می‌یابد. درمان دارویی ممکن است در صورت وجود تظاهرات افسردگی، نیاز شود. شکستگی‌های متعدد مهره‌ای ممکن است با علایم بیماری محدودکننده ریه و افزایش عفونت‌های ریوی همراه باشد. شکستگی‌های متعدد مهره‌های شکمی اغلب با درد شکم، یبوست، برجستگی و سیری زودرس مرتبط هستند. شکستگی‌های متعدد مهره‌ای با افزایش مرگ‌ومیر مختص مسن ارتباط دارند.

چندین مطالعه نشان می‌دهند که اکثر بیماری‌رانی که با شکستگی در بزرگسالی مراجعه می‌کنند از نظر اوستئوپروز بررسی و درمان نمی‌شوند. تخمین‌ها حکایت از آن دارد که تنها حدود ۲۰٪ از بیماران دچار شکستگی، پیگیری<sup>۲</sup> می‌شوند. خطر شکستگی مجدد در بیماری‌رانی که دچار شکستگی حاد می‌شوند، به خصوص در چند سال اول، بسیار افزایش می‌یابد و مداخلات دارویی می‌تواند به میزان چشمگیری از این خطر بکاهد. اخیراً چندین مطالعه، اثربخشی یک برنامه نسبتاً ساده و ارزان‌قیمت را ثابت کرده‌اند که خطر شکستگی‌های بعدی را کاهش می‌دهد. در سیستم کایزر<sup>۳</sup>، تخمین زده می‌شود، که با پیاده کردن آنچه سرویس رابط شکستگی<sup>۴</sup> خوانده می‌شود؛ کاهش ۲۰ درصدی در وقوع شکستگی هیپ رخ داده است. این سرویس معمولاً شامل یک مراقب سلامت (معمولاً پرستار) است، که وظیفه او هماهنگی در پیگیری مراقبت‌ها و آموزش در بیماران شکستگی است. اگر تجربه کایزر قابل

1- Self-image

2- follow - up

3- kaiser

4- fracture liaison service

FRAX - WHO Fracture Risk Assessment Tool - Windows Internet Explorer

http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?locationvalue=9

File Edit View Favorites Tools Help

Google frax fracture risk

AOL

FRAX - WHO Fracture Risk Assessment Tool

### Calculation Tool

Please answer the questions below to calculate the ten year probability of fracture with BMD.

Country: **US (Caucasian)** Name / ID:  About the risk factors ①

#### Questionnaire:

- Age (between 40-90 years) or Date of birth  
Age:  Y  M  D
- Sex ☐ Male ☒ Female
- Weight (kg)
- Height (cm)
- Previous fracture ☒ No ☐ Yes
- Parent fractured hip ☒ No ☐ Yes
- Current smoking ☒ No ☐ Yes
- Glucocorticoids ☒ No ☐ Yes
- Rheumatoid arthritis ☒ No ☐ Yes
- Secondary osteoporosis ☒ No ☐ Yes
- Alcohol 3 more units per day ☒ No ☐ Yes
- Femoral neck BMD  
T-score

10-year probability of fracture with BMD

22.6

Major osteoporotic 13

Hip fracture 1.7

**شکل ۷-۴۲۵** برنامه محاسبه گر FRAX. پس از پرکردن پاسخ هر یک از پرسش‌ها، این برنامه می‌تواند احتمال وقوع شکستگی را طی ۱۰ سال آینده محاسبه کند. این برنامه می‌تواند همچنین میزان خطر را برای هر یک از نژادها محاسبه و تعدیل کند (این برنامه در سایت <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?locationvalue=9> در دسترس است).

حداقل دوز ممکن تجویز می‌شوند. برای بیمارانی که تحت درمان جایگزین با هورمون تیروئید هستند، باید آزمون TSH انجام شود تا مطمئن شوند که دوز مصرفی، بیش از حد نیست چرا که تیروکسیکوز بیوشیمیایی و علامت‌دار می‌تواند موجب افزایش از دست رفتن استخوان شود. در بیمارانی که سیگار می‌کشند، باید تلاش جهت تسهیل نمودن ترک سیگار صورت پذیرد. کاستن عوامل خطرزای سقوط نیز شامل درمان اعتیاد به الکل و بازیابی رژیم‌های دارویی برای یافتن داروهایی است که ممکن است باعث کاهش فشار خون وضعیتی و/یا رخت‌زایی شوند، از جمله

علل ثانویه را حذف می‌کند. علاوه بر آن، در FRAX امکان افزودن اطلاعاتی از قبیل تعدد شکستگی و جدید یا قدیمی بودن شکستگی وجود ندارد. با این حال، FRAX به عنوان یک ابزار آموزشی برای بیماران مفید است. پس از ارزیابی خطر، باید بیماران به‌طور کامل و جامع، جهت کاهش احتمال هر عامل خطر ساز قابل تعدیلی که با از دست دادن توده استخوانی و سقوط کردن در ارتباط باشد، تحت آموزش قرار گیرند. تمام داروهایی که خطر سقوط، از بین رفتن استخوان و شکستگی را افزایش می‌دهند، باید مورد بازیابی قرار گیرد تا اطمینان حاصل شود که مصرف همه داروها، حقیقتاً مورد نیاز است و با

جدول ۵-۴۲۵ میزان کافی کلسیم دریافتی

میزان کافی کلسیم	گروه سنی
دریافتی تخمین زده شده	
در هر روز بر حسب mg/d	
۵۰۰	کودکان کم سن (۳-۱ سال)
۸۰۰	کودکان بزرگتر (۸-۴ سال)
۱۳۰۰	نوجوانان و بزرگسالان جوان (۱۸-۹ سال)
۱۰۰۰	مردان و زنان (۵۰-۱۹ سال)
۱۲۰۰	مردان و زنان (۵۱ و بالاتر)

توجه: نیازهای دوران شیردهی و حاملگی مشابه میزان زنان غیرحامله است (برای مثال ۱۳۰۰ mg/d برای نوجوانان و بزرگسالان جوان و ۱۰۰۰ mg/d برای سنین  $\leq 19$  سال).

(جدول ۶-۴۲۵) و محاسبه‌گرهایی در NOF.org یا NYSOPEP.org در دسترس هستند.

اگر مکمل کلسیمی مورد نیاز باشد، باید در دوزهای کافی برای تکمیل دریافت غذایی جهت رساندن کلسیم تام به سطح لازم (۱۲۰۰-۱۰۰۰ mg/d) مصرف شود. در هر بار تجویز دوزها باید  $\geq 600$  mg داده شود زیرا کسر جذب کلسیم در دوزهای بالاتر، کاهش می‌یابد. باید مکمل‌های کلسیمی برحسب محتوای کلسیم عنصری مکمل محاسبه شوند، نه برحسب وزن نمک کلسیمی. مکمل‌های کلسیمی حاوی کربنات با غذا بهتر جذب می‌شوند زیرا برای قابل حل شدن نیاز به اسید دارند. مکمل‌های سیترات کلسیم را در هر زمانی می‌توان مصرف کرد. برای اثبات فراهمی‌زیستی، می‌توان مکمل‌های کلسیم را در سرکه مقرر قرار داد. این مکمل‌ها باید ظرف ۳۰ دقیقه حل شوند.

چندین کارآزمایی بالینی شاهددار در مورد مصرف کلسیم که بیشتر آنها با مصرف ویتامین D نیز همراه بوده‌اند، کاهش شکستگی‌های بالینی از جمله شکستگی‌های هیپ (تقریباً ۲۰ تا ۳۰٪ از احتمال آن کاسته می‌شود) را ثابت کرده‌اند. همه مطالعات اخیر بر روی عوامل فارماکولوژیک، در زمینه جابگزینی کلسیم ( $\pm$  ویتامین D)

داروهای خواب‌آور و ضد اضطراب‌ها. اگر شب‌آدراری<sup>۱</sup> ایجاد شود، باید تعداد دفعات آن در صورت امکان کاسته شود (مثلاً از طریق کاستن یا تعدیل نمودن استفاده از دیورتیک‌ها)، زیرا بلند شدن در میانه‌های خواب، یکی از عوامل شایع سقوط است. باید بیماران در مورد بی‌خطر کردن محیط اطراف خود از طریق حذف کردن سیم‌های در مسیر عبور، بندهای پرده، کفپوش‌های لغزنده و میزهای متحرک، آموزش ببینند. اجتناب از راه رفتن با جوراب بر روی کفپوش‌های چوبی، کنترل وضعیت کفپوش‌ها (به‌خصوص بر روی پله‌ها) و فراهم آوردن امکانات روشنایی مناسب در مسیر حمام و محوطه خارجی منزل، روش‌های پیشگیری مناسبی هستند. درمان اختلال بینایی به ویژه در مواردی که مشکل درک عمق [بینایی] وجود دارد مورد تأکید قرار می‌گیرد؛ چرا که با افزایش خطر سقوط همراه است. بیماران مسن‌تر مبتلا به اختلالات عصبی (مثل سکتۀ مغزی، بیماری پارکینسون، بیماری آلزایمر) به صورت ویژه‌ای در معرض خطر سقوط قرار داشته، نیاز به مراقبت و نگهداری خاصی دارند.

**توصیه‌های تغذیه‌ای کلسیم** بخش عمده‌ای از داده‌ها نشان می‌دهد که دریافت کلسیم به میزان مطلوب، از دست‌رفتن استخوانی را کاهش داده، بازگردش استخوانی را سرکوب می‌کند. میزان توصیه شده دریافت کلسیم بر طبق گزارش «انستیتوی طب» در **جدول ۵-۴۲۵** آورده شده است.

مطالعات ارزیابی تغذیه و سلامت ملی (NHANES)<sup>۲</sup> به‌طور مشخص نشان می‌دهند که متوسط کلسیم دریافتی، از این میزان‌های سفارش شده بسیار کمتر است. منابع غذایی کلسیم، فرآورده‌های لبنی (شیر، ماست و پنیر) و غذاهای غنی شده مثل برخی از حبوبات، دافل (نوعی نان ترد)، پیش‌غذاها، آب میوه‌ها و بیسکویت‌ها است. برخی از این غذاهای غنی شده، کلسیمی معادل آنچه که از شیر کسب می‌شود، دارند. سبزیجات برگ سبز و آجیل (به خصوص بادام) نیز منابع کلسیم هستند، هرچند فراهمی‌زیستی آن‌ها از محصولات لبنی کمتر است. دریافت کلسیم از رژیم غذایی قابل ارزیابی است

1- nocturia

2- National Health and Nutritional Evaluation Studies



جدول ۶-۲۲۵ روش ساده برای محاسبه کلسیم دریافتی از رژیم غذایی			
قدم اول: دریافت کلسیم از منابع غنی کلسیم را تخمین بنزید			
محصول	تعداد دفعات مصرف در روز	کلسیم تخمین زده در هر واحد مصرفی (mg)	کلسیم (mg)
شیر (۸ اونس)	_____	$300 \times$	_____ =
ماست (۶ اونس)	_____	$300 \times$	_____ =
پنیر (۱ اونس در ۱ اینچ مربع)	_____	$200 \times$	_____ =
غذاهای نوشیدنی‌های غنی شده	_____	$80-100 \times$	_____ =
جمع مقادیر بالا + ۳۰۰ برای منابع غیرلبنی		_____ = جمع	
کلسیم نام رژیم غذایی		کلسیم نام (mg) = _____	

عمده‌ای از جمعیت عمومی، میزان کافی ویتامین D به دست نمی‌آورند تا آنچه را که در حال حاضر کافی دانسته می‌شود [سطح پایدار 25(OH)D سرم  $< 75 \mu\text{mol/L}$  یا  $30 \text{ ng/mL}$ ] حفظ کنند. از آنجایی که مکمل‌های ویتامین D در دوزی که باعث کسب سطوح سرمی کافی می‌شود، بی‌خطر و کم قیمت‌اند، در حال حاضر انجمن طب (براساس کسب سطح سرمی  $20 \text{ ng/mL}$ )، دریافت روزانه ۲۰۰ IU برای بزرگسالان زیر ۵۰ سال، ۴۰۰ IU برای آنهایی که در سنین ۵۰ تا ۷۰ سال قرار دارند و ۶۰۰ IU برای افراد بالای ۷۰ سال را سفارش می‌کند. قرص‌های مولتی‌ویتامین معمولاً حاوی ۴۰۰ IU هستند، و بسیاری از مکمل‌های کلسیمی حاوی ویتامین D نیز هستند. برخی از داده‌ها نشان می‌دهند که در افراد سالمند و مبتلایان به ناخوشی‌های مزمن ممکن است مقادیر بالاتری ( $\leq 1000 \text{ IU}$ ) لازم باشد. براساس گزارش انجمن طب مصرف تا حد ۴۰۰۰ IU به صورت روزانه بی‌خطر است. برای افراد مبتلا به اوستئوپروز یا افرادی که در خطر آن هستند، معمولاً دوز ۱۰۰۰-۲۰۰۰ IU/d می‌تواند سطح 25(OH)D سرم را بالاتر از  $30 \text{ ng/mL}$  حفظ کند.

سایر مواد غذایی سایر مواد غذایی مثل نمک، مقادیر زیاد پروتئین حیوانی، و کافئین ممکن است اثرات مختصری بر دفع یا جذب کلسیم داشته باشند. ویتامین K کافی برای کربوکسیله شدن مطلوب اوستئوکالسن مورد نیاز است. حالاتی که در آن ویتامین K موجود در رژیم غذایی یا

انجام شده است. لذا روش استاندارد عبارت از حصول اطمینان از دریافت کافی کلسیم و ویتامین D در بیماران مبتلا به اوستئوپروز، صرف‌نظر از دریافت یا عدم دریافت داروهای دیگر. یک مطالعه بازبینی سیستمیک نشان داد که اگر دریافت کلسیم کافی باشد، پاسخ BMD به داروهای ضد جذب نیز بیشتر خواهد بود.

با وجودی که عوارض جانبی کلسیم مکمل بسیار ناچیز است (آروغ و یبوست، که اکثراً با مصرف نمک‌های کربنات مشاهده می‌شود)، ولی باید در افراد دارای سابقه سنگ‌های کلیوی پیش از شروع افزایش کلسیم، میزان کلسیم ادراری ۲۴ ساعته تعیین شود تا از هیپرکلسیوری شدید پیشگیری شود. بسیاری از مطالعات یک افزایش کوچک ولی معنی‌دار در خطر بروز سنگ‌های کلیوی را در همراهی با مکمل‌های کلسیم (و نه کلسیم رژیم غذایی) تأیید می‌کنند. تحلیلی از داده‌های منتشرشده، مطرح‌کننده ارتباط بین بالا بودن کلسیم دریافتی از مکمل‌ها و افزایش خطر بیماری قلبی است. این یافته یک مورد جدید است که مطالعات دیگر آن را رد یا تأیید می‌کنند. از آنجا که دریافت بالای مکمل کلسیم، خطر سنگ‌های کلیوی را افزایش می‌دهد و هیچ سود اضافی برای اسکلت ندارد، توصیه به حفظ کلسیم تام دریافتی بین ۱۰۰۰ تا  $1200 \text{ mg/d}$  معقول است.

ویتامین D ویتامین D در پوست تحت تأثیر گرما و اشعه فرابنفش، سنتز می‌شود (فصل ۴۲۳). با وجود این، بخش

بر توده استخوان خواهد داشت. ورزش اثرات سودمندی هم بر روی عملکرد عصبی عضلانی دارد. ورزش می‌تواند هماهنگی حرکات، تعادل و قدرت بیمار را بهبود بخشیده، بنابراین احتمال سقوط را کاهش دهد. برنامه پیاده‌روی یک روش عملی برای آغاز ورزش است. سایر فعالیت‌ها از جمله رقصیدن، ورزش‌های راکتی، اسکی استقامت و استفاده از تجهیزات باشگاه‌های ورزشی نیز برحسب تمایل شخصی و شرایط کلی بیماری، توصیه می‌شود. حتی زنانی که نمی‌توانند راه بروند، از شنا یا ورزش‌های آبی سود می‌برند. این سود جستن نه به خاطر اثر آن بر استخوان، که کاملاً ناچیز است، بلکه به خاطر اثراتش بر روی عضلات است. عادات ورزشی باید همیشگی و تا حد ممکن، لااقل سه مرتبه در هفته باشد.

### درمان‌های دارویی

تا قبل از اواسط دهه ۱۹۹۰، درمان استروژنی به تنهایی یا همراه با یک پروژستین، عامل دارویی اصلی جهت پیشگیری یا درمان اوستئوپروز بود. در حال حاضر تعدادی داروی جدید برای اوستئوپروز تأیید شده‌اند و داروهای بیشتری نیز تحت توسعه هستند. برخی از داروها، اختصاصاً جهت درمان اوستئوپروز هستند (بیس‌فسفونات‌ها، کلسی‌تونین، denosumab و تری‌پاراتید [1-34hPTH]). سایر داروها از جمله تعدیل‌کننده‌های انتخابی پاسخ استروژن (SERMs)، و داروی جدیدتر ترکیبی استروژن / SERM، تأثیرات گسترده‌تری دارند. در دسترس بودن این داروها، این امکان را فراهم می‌آورد که هر دارو برحسب نیاز شخصی بیمار انتخاب شود.

### استروژن‌ها

بخش عمده‌ای از داده‌های مربوط به کارآزمایی‌های بالینی نشان می‌دهد که انواع مختلفی از استروژن‌ها (استروژن کنژوگه اسبی، استرادیول، استرون، استروژن‌های استری شده، اتینیل استرادیول و مسترانول) میزان بازگردش استخوانی را کاهش می‌دهند، از کاهش توده استخوانی جلوگیری کرده، موجب افزایش مختصر توده استخوانی در ستون مهره‌ها، هیپ و کل بدن می‌شوند. اثرات استروژن در زنانی که به‌طور طبیعی یا به دنبال جراحی یائسه شده‌اند و یا در زنانی که در سال‌های پس از

متابولیسم آن مختل می‌شود مثل درمان طولانی‌مدت با وارفارین، با کاهش توده استخوانی همراه است. پژوهش‌های مربوط به مصرف کولا، نتایج متفاوتی داشته‌اند، ولی حاکی از یک ارتباط احتمالی در کاهش جرم استخوان، از طریق عواملی مستقل از کافئین، هستند. اگرچه سبزیجات با برگ سبز تیره (نظیر اسفناج و کلم پیچ)، حاوی مقادیر نسبتاً خوبی از کلسیم هستند، اما بالا بودن محتوای اگزالات آن‌ها، جذب کلسیم را کاهش می‌دهد، (اما از جذب کلسیم سایر غذاهایی که به طور همزمان مصرف شده‌اند، جلوگیری نمی‌کند).

منیزیم در غذاها زیاد است و کمبود منیزیم در نبود بیماری مزمن جدی، کاملاً نادر است. مکمل منیزیومی ممکن است در بیمارانی که مبتلا به بیماری التهابی روده، بیماری سلیاک، شیمی درمانی، اسهال شدید، سوءتغذیه یا الکلیسم هستند، تجویز شود. فیتواستروژن‌های رژیم غذایی که عمدتاً از فرآورده‌های سویا و حبوبات به دست می‌آیند (مثل دانه‌های نخود، و عدس) تا حدودی اثرات استروژنی دارند ولی به حد لازم قوی نیستند تا استفاده از آنها را به‌عنوان دارو در درمان اوستئوپروز، بتوان توجیه کرد.

بیماران دچار شکستگی هیپ اغلب نحیف و دچار سوءتغذیه نسبی هستند. بعضی از داده‌ها نشان می‌دهند که در صورت فراهم آوردن کالری و مکمل‌های پروتئینی برای چنین بیمارانی، پیامد آنها بهبود می‌یابد. مصرف بیش از حد پروتئین می‌تواند دفع کلیوی کلسیم را افزایش دهد ولی با مصرف کلسیم کافی می‌توان این مشکل را برطرف کرد.

### ورزش و ورزش در افراد جوان، احتمال اینکه آنها به

حداکثر توده استخوانی تعیین شده از لحاظ ژنتیکی برسند را افزایش می‌دهد. متاآنالیز مطالعات انجام شده بر روی زنان بعد از سنین یائسگی نشان می‌دهد که ورزش‌های همراه با تحمل وزن، از دست رفتن استخوان پیشگیری می‌کند اما به نظر نمی‌رسد که باعث افزایش قابل ملاحظه توده استخوانی شود. وقتی ورزش قطع می‌شود، این اثرات مفید نیز به تدریج محو می‌شوند. اکثر مطالعات انجام شده در این زمینه، کوتاه‌مدت‌اند؛ اگر ورزش به مدت طولانی ادامه پیدا کند، احتمالاً اثرات چشمگیرتری

یائسگی قرار داشته، اوستئوپروز تثبیت شده دارند یا ندارند، مشاهده می‌شود. استروژن‌ها زمانی کارایی دارند که به صورت خوراکی یا تراپوستی (ترانس‌درمال) مصرف شوند. در حال حاضر در بسیاری از کشورها، فرآورده‌های ترکیبی استروژن / پروژستین جهت تجویز خوراکی و پوستی وجود دارند و مشکل مصرف دو قرص در روز یا استفاده از برچسب<sup>۱</sup> و شکل خوراکی پروژستین را مرتفع کرده‌اند.

**مقدار مصرف استروژن** در صورت مصرف استروژن خوراکی، دوز توصیه شده استاندارد،  $0.3 \text{ mg/d}$  استروژن‌های استریدی،  $0.625 \text{ mg/d}$  استروژن‌های کنژوگه اسبی و  $5 \text{ mg/d}$  اتینیل استرادیول است. در مورد استروژن تراپوستی، دوز مصرفی معمول،  $50 \text{ } \mu\text{g}$  استرادیول در روز فراهم می‌آورد، اما ممکن است دوزهای پایین‌تر نیز برای بعضی از افراد مناسب باشند. داده‌های مربوط به دوز - پاسخ در مورد استروژن‌های کنژوگه اسبی نشان می‌دهد که مقادیر پایین‌تر آنها نیز مؤثرند ( $0.3$  و  $0.45$  میلی‌گرم در روز). حتی مقادیر کمتر از این نیز سبب محافظت از توده استخوان می‌شوند.

داده‌های مربوط به شکستگی داده‌های اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد، زنانی که استروژن جایگزین دریافت کرده‌اند، به طور متوسط  $50\%$  کاهش در شکستگی‌های اوستئوپروتیک از جمله شکستگی‌های هیپ داشته‌اند. این اثر سودمند استروژن در بین آنهایی که درمان جایگزین را زود شروع کرده و آن را به صورت مداوم ادامه می‌دهند، بیشترین حد است. این اثرات سودمند، بعد از قطع دارو، از بین می‌رود به صورتی که ۱۰ سال بعد از قطع درمان، هیچ اثر محافظتی در برابر شکستگی باقی نمی‌ماند. کارآزمایی «مطالعه قلب و جایگزینی استروژن پروژستین<sup>۲</sup>» (HERS) اولین کارآزمایی بالینی بود که شکستگی‌ها را به عنوان پیامدهای ثانوی ارزیابی کرد و نشان داد که درمان هورمونی هیچ اثر محافظتی در برابر شکستگی هیپ یا سایر شکستگی‌های بالینی در زنان مبتلا به بیماری تثبیت شده شریان کرونری ندارد. این داده‌ها، به نتایج (WHI)<sup>۳</sup> اهمیت فوق‌العاده‌ای بخشد (فصل

۴۱۳). شاخه استروژن - پروژستین مطالعه WHI بر روی بیش از ۱۶۰۰۰ زن یائسه سالم نشان داد که درمان هورمونی، خطر شکستگی هیپ و شکستگی بالینی ستون مهره‌ها را تا  $34\%$  و خطر تمام شکستگی‌های بالینی را تا  $24\%$  کاهش می‌دهد. اثربخشی ضدشکستگی مشابهی در مصرف استروژن به تنهایی در زنانی که هیستروکومی شده بودند، مشاهده شد.

تعداد اندکی از کارآزمایی‌های بالینی کوچکتر، میزان وقوع شکستگی‌های ستون مهره‌ها را بعد از درمان با استروژن ارزیابی کرده‌اند. همه این مطالعات نشان دادند که درمان با استروژن میزان بروز شکستگی درهم فشرده مهره‌ای را کاهش می‌دهد.

مطالعه WHI حجم زیادی از داده‌های مربوط به اثرات چند سیستمی درمان هورمونی را فراهم کرده است. هرچند که مطالعات مشاهده‌ای قبلی حاکی از آن بودند که جایگزینی استروژن می‌تواند بیمای قلبی را کاهش دهد، مطالعه WHI نشان داد که درمان ترکیبی با استروژن - پروژستین، خطر انفارکتوس‌های کشنده و غیرکشنده میوکارد را تا حدود  $29\%$  افزایش می‌دهد و لذا داده‌های مطالعه HERS را تأیید می‌کند. سایر خطرات نسبی مهم این روش درمان عبارت‌اند از:  $40\%$  افزایش سکتة مغزی،  $100\%$  افزایش بیماری ترومبوآمبولیک وریدی، و  $26\%$  افزایش خطر سرطان پستان. تحلیل‌های بعدی ثابت کرد که خطر سکتة مغزی افزایش می‌یابد و نشان داد که احتمال زوال عقل (دمانس) دو برابر بیشتر می‌شود. فواید دیگر به غیر از کاهش خطر شکستگی که قبلاً ذکر شد، شامل  $37\%$  کاهش خطر سرطان کولون است. این خطرهای نسبی را باید با توجه به خطر مطلق آنها تفسیر کرد (شکل ۸-۴۲۵). برای مثال، به ازای هر ۱۰,۰۰۰ زن درمان شده با استروژن - پروژستین برای یک سال، ۸ مورد بیشتر حمله قلبی، ۸ مورد بیشتر سرطان پستان، ۱۸ مورد بیشتر حوادث ترومبوآمبولیک وریدی، ۵ مورد کمتر شکستگی هیپ، ۴۴ مورد کمتر شکستگی بالینی، و ۶ مورد کمتر سرطان کولورکتال رخ می‌دهد. این اعداد را باید در

1- patch

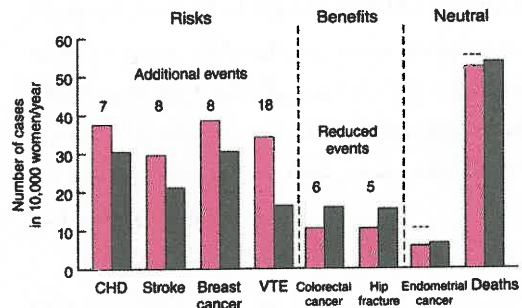
2- the Heart and Estrogen-Progestin Replacement study

3- Women's Health Initiative

هورمونی / استروژنی برای پیشگیری از بیماری استفاده نشود.

نحوه عملکرد دو زیرگروه گیرنده‌های استروژن (ERs) یعنی  $\alpha$  و  $\beta$  در استخوان و سایر بافت‌ها شناسایی شده است. سلول‌های رده مونسیت و استئوبلاست‌ها هر دو گیرنده  $\alpha$  و  $\beta$  را بروز می‌دهند. اثرات وابسته به استروژن، برحسب نوع گیرنده، متفاوت است. در مطالعه موش‌هایی که ER آن‌ها حذف شده است، از بین رفتن ER $\alpha$  موجب کاهش متوسط توده استخوانی می‌شود، درحالی‌که جهش در ER $\beta$  تأثیر کمتری بر استخوان دارد. بیمار مذکری که جهش هوموزیگوت ER $\alpha$  دارد، کاهش واضحی در تراکم استخوانی و اختلالاتی در زمینه بسته شدن اپی‌فیز نشان می‌دهد؛ این مسأله، اهمیت نقش ER $\alpha$  را در بیولوژی استخوان، تأیید می‌کند. مکانیسم عملکرد استروژن در استخوان، یکی از موضوعات فعال در دست تحقیق است (شکل ۵-۴۲۵). با وجود اینکه داده‌ها با هم در تناقض‌اند، به نظر می‌رسد استروژن مستقیماً استئوکلاست‌ها را مهار می‌کند. با وجود این، بخش عمده‌ای از اثرات استروژن (و آندروژن) بر جذب استخوان، به صورت غیرمستقیم از طریق عوامل پاراکرین تولید شده توسط اوستئوبلاست‌ها و اوستئوسیت‌ها اعمال می‌شود. این عملکردها شامل: کاهش تولید RANKL و افزایش تولید OPG توسط استئوبلاست‌ها می‌شود.

**پروژستین‌ها** در زنان دارای رحم، مصرف پروژستین روزانه یا دوره‌ای به میزان حداقل ۱۲ روز در ماه، در ترکیب با استروژن توصیه می‌شود تا احتمال سرطان رحم کاهش یابد. مدروکسی پروژسترون استات و نوراتیندرون استات، پاسخ HDL به استروژن را تخفیف می‌دهند، اما پروژسترون میکرونیزه چنین اثری ندارد. به نظر نمی‌رسد که مدروکسی پروژسترون استات و پروژسترون میکرونیزه هیچ کدام به‌طور مستقل اثری بر استخوان داشته باشند. در دوزهای پایین استروژن، ممکن است نوراتیندرون استات اثرات سودمند اضافی داشته باشد. در بافت پستان، ممکن است پروژستین احتمال سرطان پستان را افزایش دهد.



**شکل ۸-۴۲۵** اثرات درمان هورمونی بر میزان حوادث: سبز، دارونما؛ ارغوانی، استروژن و پروژستین. CHD، بیماری کرونری قلب؛ VTE، حوادث ترومبوآمبولیک وریدی.

سال‌های درمان هورمونی ضرب کرد. درمان هورمونی هیچ تأثیری بر خطر سرطان رحم یا مرگ‌ومیر کلی نشان نداده است.

شایان ذکر است که یافته‌های WHI به طور اختصاصی در مورد درمان هورمونی با استروژن اسبی کنژوگه به همراه مدروکسی پروژسترون استات صدق می‌کند. فواید و خطرات نسبی استروژن بدون تقابل در زنانی که هیستروکتومی شده‌اند، تا حدودی متفاوت است. در این زنان نیز فوایدی به صورت کاهش وقوع شکستگی، و همچنین افزایش خطر ترومبوز وریدی و سکتة مغزی مشاهده می‌شود، که از لحاظ شدت، مشابه خطرات ناشی از درمان با هورمون‌های ترکیبی است. در مقابل، شاخه فقط استروژن مطالعه WHI، هیچ افزایشی را در خطر حمله قلبی یا سرطان پستان نشان نداد. این داده‌ها نشان می‌دهند که لاق‌ل بخشی از اثرات زیان‌آور درمان ترکیبی، به جزء پروژستینی آن مربوط است. به علاوه، با توجه به داده‌های حاصل از پرمیات‌ها، احتمالاً این خطر به صورت عمده در زنانی که قبل از شروع درمان، چند سال کمبود استروژن داشته‌اند، ایجاد می‌شود (متوسط فاصله از آخرین دوره قاعدگی در مطالعه WHI، بیش از ۱۰ سال بوده است). با این حال زنان نسبت به درمان هورمونی / استروژنی اکراه دارند و سرویس ویژه پیشگیری ایالات متحده، به طور خاص پیشنهاد کرده است که از درمان



## تعدیل‌کننده‌های انتخابی گیرنده استروژن یا SERMs

دو دارو از گروه SERMs در حال حاضر در زنان بعد از دوران یائسگی، استفاده می‌شوند: رالوکسیفن که جهت پیشگیری و درمان اوستئوپروز و پیشگیری از سرطان پستان، تأیید شده است، و تاموکسیفن که در پیشگیری و درمان سرطان پستان، مورد تأیید واقع شده‌اند. SERM سوم یعنی بازدوکسیفن با استروژن کتزوگه ترکیب شده و یک مجموعه استروژن انتخابی برای بافت<sup>۱</sup> (TSEC) ساخته است. این دارو برای پیشگیری از اوستئوپروز تأیید شده است.

تاموکسیفن در مقایسه با گروه دریافت‌کننده دارونما، موجب کاهش ازدست‌دادن توده استخوانی و کاهش بازگردش استخوان در زنان یائسه می‌شود. این یافته‌ها از این باور که تاموکسیفن در استخوان به‌صورت یک عامل استروژنیک عمل می‌نماید، حمایت می‌کند. داده‌های محدودی در مورد اثر تاموکسیفن بر احتمال شکستگی وجود دارد اما مطالعه «پیشگیری از سرطان پستان<sup>۲</sup>» نشان داد که احتمالاً در شکستگی‌های بالینی مهره‌ها، هیپ و شکستگی کالیس، کاهش ایجاد می‌شود. فایده عمده تاموکسیفن در [کاهش] میزان وقوع سرطان پستان است. کارآزمایی پیشگیری از سرطان پستان نشان داد که تجویز تاموکسیفن در طی ۵-۴ سال، میزان بروز سرطان‌های جدید تهاجمی و غیرتهاجمی پستان را تا حدود ۴۵٪ در زنان دارای احتمال بالای ابتلا به سرطان پستان، کاهش می‌دهد. میزان بروز سرطان پستان ER مثبت به میزان ۶۵٪ کاهش می‌یابد. تاموکسیفن، خطر سرطان رحم، ترومبوز وریدی، کاتاراکت، و احتمالاً سکنه مغزی در زنان یائسه را افزایش می‌دهد، و به همین دلیل، مصرف آن برای پیشگیری از سرطان پستان در زنانی که با خطر کم یا متوسطی مواجه‌اند، محدود شده است.

رالوکسیفن (۶۰ mg/d) بر روی بازچرخش و توده استخوانی اثراتی دارد که بسیار شبیه اثرات تاموکسیفن است و براین دلالت می‌کند که این دارو نیز دارای اثرات استروژنیک بر روی اسکلت است. اثر رالوکسیفن بر روی تراکم استخوانی (افزایش ۱/۴ تا ۲/۸٪ در ستون مهره‌ها، هیپ و کل بدن در مقایسه با دارونما) تا حدودی کمتر از

آن چیزی است که با دوزهای استاندارد استروژن‌ها مشاهده می‌شود. رالوکسیفن بر حسب جمعیت تحت مطالعه، میزان وقوع شکستگی مهره را ۳۰ تا ۵۰٪ کاهش می‌دهد؛ با این حال، پس از ۸ سال مشاهده، هیچ داده‌ای دال بر تأثیر رالوکسیفن در کاهش خطر شکستگی‌های غیرمهره‌ای وجود ندارد.

رالوکسیفن، مشابه تاموکسیفن و استروژن، بر روی سایر دستگاه‌های بدن نیز اثر دارد. به نظر می‌رسد مثبت‌ترین اثر آن کاهش میزان وقوع سرطان تهاجمی پستان (به‌خصوص کاهش ER - مثبت‌ها) به میزان تقریبی ۶۵٪ در زنانی است که در مقایسه با دارونما، رالوکسیفن دریافت کرده‌اند. در یک مطالعه سر به سر<sup>۳</sup> مشخص شد که رالوکسیفن، به اندازه تاموکسیفن، در پیشگیری از سرطان پستان در زنان پرخطر، مؤثر است و در حال حاضر استفاده از رالوکسیفن بدین منظور توسط FDA تأیید شده است. در یک مطالعه دیگر، رالوکسیفن هیچ تأثیری بر بیماری قلبی در زنانی که با افزایش خطر ابتلا به آن مواجه بودند، نشان نداد. برخلاف تاموکسیفن، رالوکسیفن با افزایش احتمال سرطان رحم یا بیماری رحمی خوش‌خیم همراه نیست. رالوکسیفن میزان وقوع گرگرفتگی را افزایش می‌دهد، ولی کلسترول تام و LDL سرم، لیپوپروتئین (a) و فیبرینوژن را کاهش می‌دهد. رالوکسیفن به علت اثرات مثبتش در سرطان پستان و شکستگی‌های مهره، داروی مفیدی در درمان زنان بی‌علامت در اوایل دوره پس از یائسگی است. در بعضی زنان، عود گرگرفتگی‌های زمان یائسگی ممکن است رخ دهد. این اثر معمولاً ناپایدار است، ولی گاهی اثر آن بر زندگی روزانه و خواب به حدی است که دارو باید قطع شود. رالوکسیفن خطر ترومبوز وریدهای عمقی را افزایش می‌دهد و ممکن است خط مرگ ناشی از سکنه مغزی را در زنان مسن‌تر بالا ببرد. در نتیجه، معمولاً در زنان بالای ۷۰ سال توصیه نمی‌شود.

برتری اصلی ترکیب بازدوکسیفن/استروژن کتزوگه این

1- tissue selective estrogen complex

2- Breast cancer prevention study

۳- مطالعه‌ای که در آن دو دارو از نظر تأثیری که بر روی یک مارکر یا واقعه خاصی می‌گذارند، به صورت مستقیم با هم مقایسه می‌شوند (مترجم).

head to head study

شکستگی<sup>۲</sup>، شواهدی را از بیش از ۲۰۰۰ زنی که شیوع بالای شکستگی مهره‌های دارند، فراهم می‌آورد که نشان می‌دهد درمان روزانه اندروژنات (۵mg/d) به مدت ۲ سال و ۱۰mg/d به مدت ۹ ماه بعد از آن احتمال شکستگی مهره‌ای را تا حدود ۵۰٪، شکستگی‌های چندگانه مهره‌ای را تا ۹۰٪ و شکستگی هیپ را تا ۵۰٪ کاهش می‌دهد. چندین کارآزمایی بعدی، این یافته‌ها را تأیید کرده‌اند (شکل ۹-۴۲۵). برای مثال در یک مطالعه بر روی بیش از ۱۹۰۰ زنی که توده استخوانی کاهش یافته داشته و با اندروژنات درمان شدند (۱۰mg/d)، در مقایسه با گروه تحت درمان با دارونما، میزان بروز همه شکستگی‌های غیرمهره‌ای بعد از فقط یک سال درمان تا حدود ۴۷٪ کاهش یافت. در ایالات متحده، دوز ۱۰mg/d برای درمان اوستئوپروز و دوز ۵mg/d برای پیشگیری تأیید شده است. کارآزمایی‌هایی که تجویز آندروژنات به صورت یک بار در هفته ۷۰mg را با تجویز روزانه ۱۰mg از آن مقایسه کرده‌اند نتایج یکسانی را از نظر توده استخوانی و بازگردش استخوان نشان داده‌اند. بر این اساس، درمان یکبار در هفته به دلیل بروز پایین عوارض گوارشی و سهولت تجویز، عموماً ترجیح داده می‌شود. اندروژنات باید با یک لیوان کامل آب پیش از صبحانه داده شود زیرا بیس فسفونات‌ها جذب کمی دارند. به علت توانایی بالقوه برای تحریک کردن مری، مصرف اندروژنات در بیماران که تنگی یا تخلیه غیرکافی مری دارند، ممنوع است. سفارش شده که بیماران حداقل ۳۰ دقیقه بعد از مصرف دارو دراز نکشند تا از تحریک مری اجتناب شود. مواردی از ازوفازیت، زخم مری و تنگی مری در این بیماران توصیف شده است اما میزان بروز این عوارض به نظر پایین می‌رسد. در کارآزمایی‌های بالینی، تفاوتی از نظر بروز علائم گوارشی در مقایسه اندروژنات با دارونما، دیده نشد. آندروژنات همچنین به شکل یک فرآورده حاوی ویتامین D نیز در دسترس است.

رزیدرنات نیز سبب کاهش بازگردش استخوان می‌شود و افزایشی در توده استخوانی ایجاد می‌کند. کارآزمایی‌های شاهددار بالینی ثابت کرده‌اند که ۴۰ تا

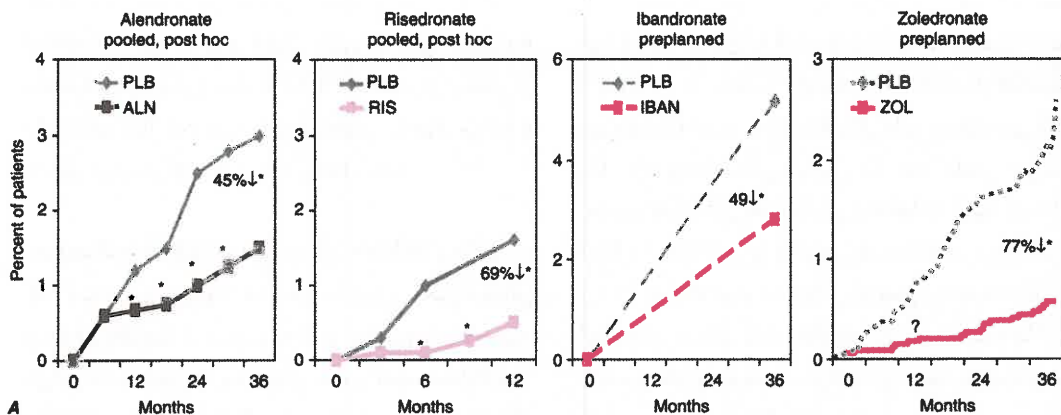
است که، بازدوکسیفن از اثرات استروژن بر بافت رحم جلوگیری می‌کند و این امکان را فراهم می‌آورد که با استفاده از استروژن برای کنترل علائم یائسگی، نیازی به مصرف پروژستین نباشد. TSEC با قدرتی بیشتر از رالوکسیفن تنها، از دست رفتن استخوانی را مهار می‌کند و به نظر می‌رسد که برای پستان بی‌خطر باشد.

نحوه عملکرد SERMs همه داروهای SERMs به گیرنده ER متصل می‌شوند اما هر دارویی، شکل فضایی منحصر به فردی از مجموعه گیرنده دارو را به وجود می‌آورد. در نتیجه، پروتئین‌های خاص کمک فعال‌کننده<sup>۱</sup> یا کمک مهارکننده<sup>۲</sup> به گیرنده متصل می‌شوند (فصل ۴۰۰e) و منجر به اثرات مختلفی بر نسخه‌برداری از ژن می‌شوند که بسته به سایر عوامل نسخه‌برداری موجود در سلول، تغییر می‌کند. جنبه دیگر در مورد عملکرد انتخابی آنها تفاوت در میل ترکیبی هر داروی SERM برای زیرگروه‌های مختلف گیرنده‌های استروژنی  $\alpha$  و  $\beta$  است که به طور متفاوت در بافت‌های مختلف، تظاهر می‌یابند. این اثرات انتخابی داروهای SERMs بر بافت‌های مختلف، احتمال انتخاب درمان استروژنی به صورتی که با نیازهای بیمار و عوامل خطرزای شخصی بیمار، بیشترین انطباق داشته باشد را ممکن می‌سازد.

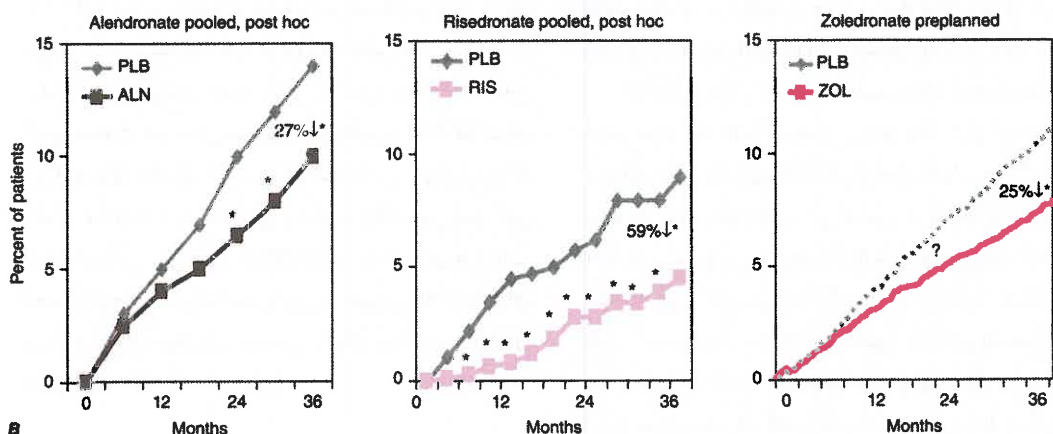
**بیس فسفونات‌ها** اندروژنات، رزیدرنات، و ایپاندروژنات، و زولدرونیک اسید برای پیشگیری و درمان اوستئوپروز بعد از یائسگی به تأیید رسیده‌اند. آندروژنات، رزیدرنات و زولدرونیک اسید، برای درمان اوستئوپروز ناشی از استروئید، نیز تأیید شده‌اند. رزیدرنات و زولدرونیک اسید همچنین برای پیشگیری از اوستئوپروز ناشی از استروئید، تأیید شده است. آندروژنات، رزیدرنات و زولدرونیک اسید، برای درمان اوستئوپروز مردان تأیید شده‌اند.

مشخص شده است که اندروژنات بازگردش استخوانی را کاهش داده، در مقایسه با دارونما توده استخوانی ستون مهره‌ها را تا ۸٪ و در هیپ تا ۶٪ افزایش می‌دهد. چندین کارآزمایی، اثرات اندروژنات بر میزان وقوع شکستگی را ارزیابی کرده است. «کارآزمایی مداخله‌ای مربوط به

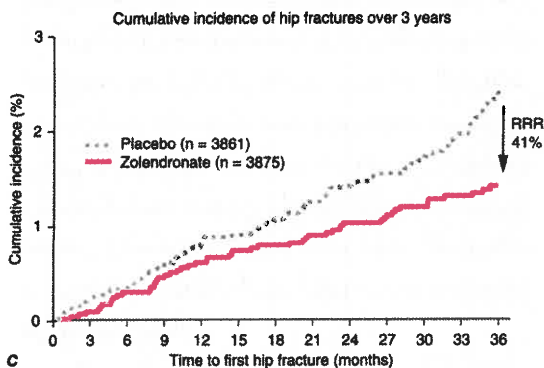
### Vertebral fractures



### Nonvertebral fractures



### Hip fractures



شکل ۹-۴۲۵ اثرات بیس فسفونات های مختلف بر شکستگی های بالینی مهره ها. A. شکستگی های غیرمهره ای؛ B. شکستگی های هیپ؛ C. PLB، دارونما؛ RRR، کاهش خطر نسبی.

تحلیل post hoc در افرادی که T-score گردن فمور آنها ۳- یا کمتر بود، نشان داد که ایباندرونات، خطر شکستگی‌های غیرمهرهای را تقریباً ۶۰٪ کاهش می‌دهد. در کارآزمایی‌های بالینی، مصرف ایباندرونات به میزان ۱۵۰ mg در ماه به شکل خوراکی یا ۳ mg هر ۳ ماه به صورت وریدی، در مقایسه با مصرف آن به میزان ۲/۵ mg در روز، اثرات بیشتری بر بازگردش و توده استخوان داشته است. بیماران باید ایباندرونات خوراکی را همانند سایر بیس فسفونات‌ها مصرف کنند، ولی تا یک ساعت بعد، نباید هیچ گونه غذا یا نوشیدنی دیگری (غیر از آب ساده) مصرف کنند.

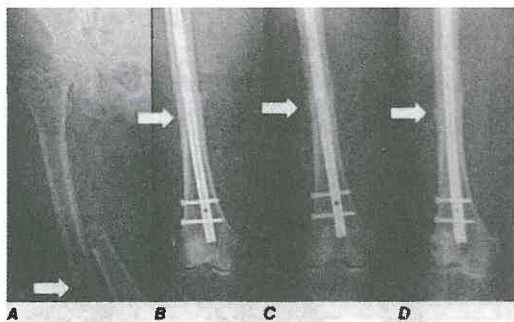
زولدرونیک اسید<sup>۱</sup>، بیس فسفوناتی قوی با روش تجویز منحصر به فرد است (۵ mg یک بار در سال به صورت انفوزیون آهسته وریدی). داده‌ها حاکی از آنند که این دارو در کاهش خطر شکستگی بسیار مؤثر است. در مطالعه‌ای بر روی بیش از ۷۰۰۰ زن که ۳ سال ادامه یافت، معلوم شد که زولدرونیک اسید (سه انفوزیون سالانه)، خطر شکستگی‌های مهرهای را ۷۰٪، شکستگی‌های غیر مهرهای را ۲۵٪ و شکستگی‌های هیپ را ۴۰٪ کاهش می‌دهد. علاوه بر این نتایج، میزان کوتاه شدن قد و ناتوانی نیز کاهش یافت. در جمعیت درمان شده، افزایش خطر علایم گذرای پس از تجویز دارو (واکنش فاز حاد) به صورت تب، آرترارژی، درد عضلانی و سردرد مشاهده شد. علایم معمولاً کمتر از ۴۸ ساعت طول می‌کشند. افزایش خطر فیبریلیسیون دهلیزی و کاهشی گذرا (و نه دائم) در فعالیت کلیوی در مقایسه با دارونما مشاهده شد. ارزشیابی دقیق جزئی تمام بیس فسفونات‌ها نتوانست افزایش خطر فیبریلیسیون دهلیزی توسط این داروها را تأیید کند. زولدرونیک اسید تنها بیس فسفوناتی است که در افراد مسن با سابقه قبلی شکستگی هیپ مطالعه شده است. خطر تمام شکستگی‌های بالینی به میزان چشمگیر ۳۵٪ کاهش یافته بود و گرایش به سمت کاهش خطر شکستگی دوم هیپ (با تأثیری هم اندازه با موارد بالا) مشاهده شد. همچنین مرگ و میر ۳۰٪ کاهش یافت که علت آن به طور کامل کاهش خطر شکستگی هیپ نبود.

۵۰٪ کاهش در احتمال شکستگی مهره، در طی ۳ سال درمان ایجاد می‌شود. این میزان با ۴۰٪ کاهش در شکستگی‌های بالینی غیرمهرهای همراه می‌شود. تنها کارآزمایی بالینی که اختصاصاً برای ارزیابی پیامد شکستگی هیپ (HIP) طراحی شده بود نشان داد که رزیدرونات خطر شکستگی هیپ در زنان مبتلا به اوستئوپروز اثبات شده در سنین ۷۰ تا ۸۰ سالگی را تا ۴۰٪ کاهش می‌دهد. در مقابل، رزیدرونات در کاهش میزان بروز شکستگی هیپ در زنان مسن‌تری (بالای ۸۰ سال) که مبتلا به اوستئوپروز اثبات شده نیستند، مؤثر نبوده است. مطالعات نشان داده‌اند که تجویز رزیدرونات به میزان ۳۵ mg یکبار در هفته از لحاظ درمانی معادل تجویز آن به میزان ۵ mg در روز است و تجویز ۱۵۰ mg یک بار در ماه از نظر درمانی معادل ۳۵ mg یک بار در هفته است. بیماران باید رزیدرونات را با یک لیوان کامل آب آشامیدنی مصرف نمایند تا ورود دارو به معده تسهیل شود و تا ۳۰ دقیقه بعد از خوردن دارو نباید دراز بکشند. میزان بروز اثرات جانبی گوارشی در کارآزمایی‌های انجام شده با رزیدرونات، مشابه دارونما بود. شکل جدیدی از دارو که امکان مصرف رزیدرونات با غذا را فراهم می‌کند، اخیراً تأیید شد.

اتیدرونات، نخستین بیس فسفوناتی است که تأیید شد و در ابتدا برای درمان بیماری پاژه و هیپرکلسمی استفاده می‌شد. این دارو نیز با وسعت کمتر نسبت به آلدرونات و رزیدرونات در کارآزمایی‌های انجام شده در مورد اوستئوپروز به کار رفته است، ولی توسط FDA برای درمان اوستئوپروز تأیید نشده است. احتمالاً اتیدرونات، در صورتی که به صورت رژیم دوره‌ای و منقطع (۲ هفته داده شود، ۲/۵ ماه متوقف شود) تجویز شود، در مقابل شکستگی مهرهای، اثر محافظت‌کننده نسبی دارد. هیچ مطالعه‌ای در مورد کارآیی این دارو در مقابل شکستگی‌های غیرمهرهای انجام نشده است.

ایباندرونات، سومین آمینو بیس فسفونات تأیید شده در ایالات متحده است. کارآزمایی‌های بالینی نشان داده‌اند که مصرف ایباندرونات (۲/۵ mg در روز)، خطر شکستگی مهره‌ها را تقریباً ۴۰٪ کاهش می‌دهد، ولی به طور کلی تأثیری بر شکستگی‌های غیر مهرهای ندارد. یک





**شکل ۱۰-۴۲۵** یک شکستگی نامعمول فمور (AFF) در دیافیز فمور A. به خط شکستگی عرضی در قشر جانبی توجه کنید که با حرکت به سمت داخل فمور مایل می شود (پیکان سفید). B. در تصویر رادیوگرافی که بلافاصله بعد از قرار دادن میله در مغز استخوان گرفته شده، ناحیه کوچکی از ضخیم شدن ضریع در قشر جانبی قابل مشاهده است (پیکان سفید). C. در تصویر رادیوگرافی ۶ هفته بعد، به تشکیل کال در محل شکستگی توجه کنید. (پیکان سفید). D. در تصویر رادیوگرافی ۳ ماه بعد، یک کال بالغ وجود دارد که در به هم رساندن فضای خالی قشر استخوان ناموفق بوده است. (پیکان سفید). به ضخیم شدگی موضعی ضریع و / یا اندوستوم در قشر جانبی در محل شکستگی توجه کنید (پیکان سفید).

شکستگی ناشی از استرس در رادیوگرافی روتین گاهی دیده می شود، ولی اکثراً به MRI یا اسکن تکنسیم استخوان نیاز است. وجود یک یافته غیر معمول، حداقل به یک دوره تعدیل وزن گذاری<sup>۴</sup> بر روی استخوان نیاز دارد و ممکن است میله گذاری پیشگیرانه در فمور هم انجام شود. این نکته مهم است که این شکستگی ها می توانند دوطرفه باشند و در صورت وجود یافته غیر طبیعی در یک طرف، فمور سمت مقابل هم باید ارزیابی شود.

نحوه عملکرد بیس فسفونات ها از لحاظ ساختمانی شبیه پیروفسفات ها هستند. پیروفسفات ها ترکیباتی هستند که در ماده زمینه ای استخوان درآمیخته می شوند. بیس فسفونات ها به طور اختصاصی عملکرد آنها نیز را

اخیراً نگرانی هایی در مورد دو عارضه بالقوه بیس فسفونات ها به وجود آمده است. اولین عارضه اوستئونکروز فک (ONJ) است. ONJ معمولاً متعاقب یک کار دندانپزشکی که باعث بی حفاظ شدن استخوان می شود (مثل کشیدن دندان یا کاشت ایمپلنت دندان)، رخ می دهد. فرض شده که این استخوان بی حفاظ، عفونی شده و می میرد. این عارضه در بین مبتلایان میلوم متعدد یا بیماران که دوز بالای بیس فسفونات برای متاستازهای اسکلتی دریافت می کنند، ناشایع نیست، ولی به ندرت در بین افراد مبتلا به اوستئوپوروز تحت درمان با دوزهای معمول بیس فسفونات دیده می شود. عارضه دوم شکستگی آتیبیک فمور است و شامل شکستگی های نامعمولی می شود که دیستال به تروکانتر کوچک و در هر جایی در طول تنه<sup>۱</sup> فمور رخ می دهند. معمولاً مقدم بر این شکستگی ها، درد در ناحیه طرفی ران و کشاله ران حس می شود که می تواند هفته ها یا ماه ها پیش از کشکستگی موجود باشد. شکستگی ها با یک ترومای ناچیز و گاه به صورت کاملاً خودبه خودی رخ می دهند و معمولاً عرضی هستند؛ در صورتی که شکستگی کامل بوده و قطعات خرد شده<sup>۲</sup> زیاد نباشند، یک شکستگی در سطح داخلی استخوان دیده می شود. اغلب یک واکنش پریوستال موضعی که نشانگر شکستگی ناشی از استرس<sup>۳</sup> است، در قشر خارجی (lateral) قابل مشاهده است (**شکل ۱۰-۴۲۵**). خطر کلی شکستگی پایین است (اعداد پیشنهاد شده حدود یک صدم تا یک دهم خرد شکستگی هیپ است) ولی به نظر می رسد با استفاده طولانی مدت از بیس فسفونات ها افزایش پیدا کند. اگرچه این شکستگی ها ممکن است در بسیاری از افراد با بیس فسفونات ها مرتبط باشند، اما به وضوح در افراد که مواجهه قبلی با بیس فسفونات ها نداشته اند نیز رخ می دهد. این شکستگی ها در صورت کامل بودن به ثابت کردن از طریق جراحی نیازمندند و التیام آن ها ممکن است دشوار باشد. داروهای آنابولیک ممکن است بهبود این شکستگی ها را در بعضی بیماران تسریع کنند و گاهی می توان از انجام جراحی خودداری کرد. به بیماران که درمان با بیس فسفونات را شروع می کنند باید هشدار داد تا در صورت شروع درد در ران یا کشاله ران پزشک خود را مطلع سازند. ضخیم شدگی قشری یا

1- shaft

2- comminuted

3- stress fracture

4- weight bearing

کاهش مختصری در میزان شکستگی‌های جدید مهره‌ها در بیمارانی می‌شود که با کلسی‌تونین درمان شدند. هیچ کارآیی ثابت شده‌ای در برابر شکستگی‌های غیرمهره‌ای مشاهده نشده است.

کلسی‌تونین برای پیشگیری از اوستئوپروز توصیه نمی‌شود و آنقدر قوی نیست که در زنان در نخستین سال‌های بعد از یائسگی، از کاهش توده استخوانی جلوگیری کند. مصرف کلسی‌تونین به شکل زیرجلدی و احتمالاً به شکل اسپری بینی، ممکن است اثراتی نیز در تسکین درد استخوانی داشته باشد.

نحوه عملکرد کلسی‌تونین فعالیت استئوکلاست را از طریق تأثیر مستقیم بر روی گیرنده کلسی‌تونین در استئوکلاست، سرکوب می‌کند. استئوکلاست‌هایی که با کلسی‌تونین مواجه می‌شوند، نمی‌توانند لبه فعال پرچین و شکنج خود را که در حالت طبیعی در تماس نزدیک با استخوان زیرین است، حفظ کنند.

**Denosumab** این داروی جدید، در یک کارآزمایی بالینی شاهددار و تصادفی شده به صورت دو بار در سال و به شکل تزریق زیرجلدی برای زنان سنین پس از یائسگی و مبتلا به اوستئوپروز تجویز شد که با افزایش BMD در ستون مهره‌ها، هیپ و ساعد و کاهش شکستگی‌های مهره‌ها، هیپ و شکستگی‌های غیرمهره‌ای در یک دوره ۳ ساله به میزان ۷۰، ۴۰ و ۲۰ درصد (به ترتیب) همراه بوده است (شکل ۱۱-۴۲۵). در سایر کارآزمایی‌های بالینی، توانایی این دارو در افزایش توده استخوانی در زنان سنین پس از یائسگی و دارای توده استخوان پایین (بالتر از حد تشخیص اوستئوپروز) و در زنان سنین پس از یائسگی و مبتلا به سرطان پستان که تحت درمان‌های هورمونی قرار داشتند، مشاهده شد. به علاوه، یک مطالعه در مورد مردان مبتلا به سرطان پروستات که تحت درمان با آگونیست‌های GnRH بودند، نشان داد مصرف denosumab باعث بهبود توده استخوانی و کاهش وقوع شکستگی‌های مهره‌ای می‌شود. این دارو در سال ۲۰۱۰

مختل می‌کنند و باعث کاهش تعداد استئوکلاست‌ها می‌شوند، که تا حدودی به دلیل القای آپوپتوز است. شواهد اخیر نشان می‌دهد که بیس فسفونات‌های حاوی نیتروژن، پرنیلاسیون<sup>۱</sup> پروتئین را نیز مهار می‌کنند که یکی از فرآورده‌های انتهایی در مسیر موالونیک<sup>۲</sup> اسید است؛ این کار از طریق مهار آنزیم فارنزیل پیروفسفات سنتاز انجام می‌شود. این اثر، نقل و انتقال داخل سلولی پروتئین را مختل کرده، در نهایت منجر به آپوپتوز می‌شود. بعضی از بیس فسفونات‌ها برای مدت زمان طولانی در دستگاه اسکلتی باقی می‌مانند و ممکن است اثرات خود را برای مدتی طولانی حفظ کنند. پیامدهای این مسئله در صورت وجود ناشناخته‌اند.

**کلسی‌تونین** کلسی‌تونین یک هورمون پلی‌پپتیدی است که توسط غده تیروئید تولید می‌شود (فصل ۴۲۴). نقش فیزیولوژیک آن نامشخص است و هیچ بیماری اسکلتی در ارتباط با کمبود یا ترشح بیش از حد کلسی‌تونین توضیح داده نشده است. مصرف فرآورده‌های کلسی‌تونین توسط FDA برای درمان بیماری پازه، هیپرکلسمی و اوستئوپروز در زنانی که بیش از ۵ سال از یائسگی آنها گذشته، تأیید شده است. نگرانی‌هایی در مورد افزایش بروز سرطان در ارتباط با استفاده از کلسی‌تونین وجود دارد. سرطانی که ابتدا مورد توجه قرار گرفته، سرطان پروستات بود، اما تحلیل تمام داده‌ها، مطرح‌کننده افزایش کلی‌تر احتمال سرطان است. آژانس دارویی اروپا (EMA) کاربرد کلسی‌تونین در اوستئوپروز را حذف کرده است و کمیته مشورتی FDA هم به تغییر مشابهی در آمریکا رأی داده است.

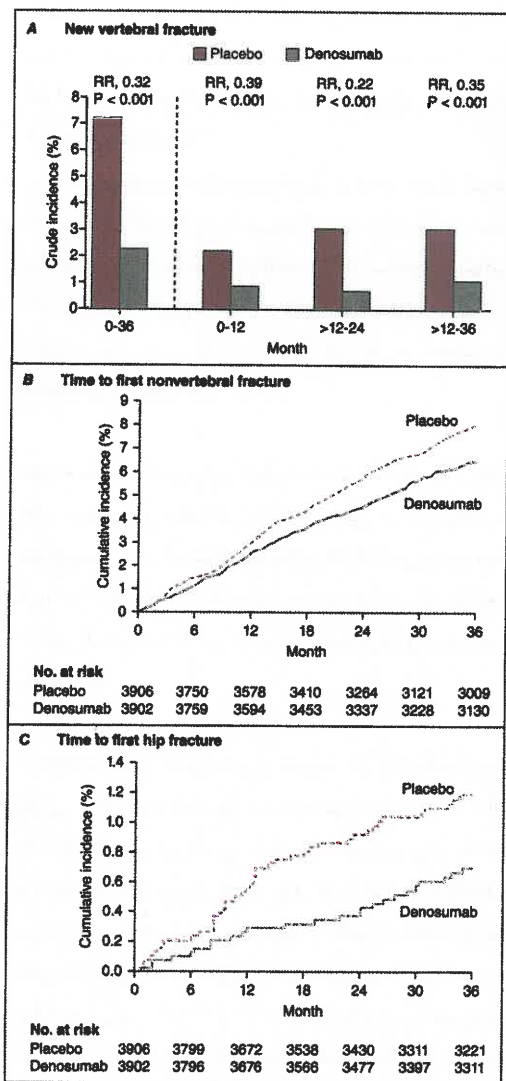
فرآورده‌های قابل تزریق کلسی‌تونین، افزایش مختصری در توده استخوانی ستون مهره‌های ناحیه کمری ایجاد می‌کند. با وجود این، مشکلات تجویز و واکنش‌های متعدد از جمله تهوع و گرگرفتگی صورت، استفاده گسترده آن را محدود ساخته است. اسپری بینی حاوی کلسی‌تونین (۲۰۰ IU/d)، جهت درمان اوستئوپروز زنان بعد از سنین یائسگی، در دسترس است. یک مطالعه نشان داد که تجویز کلسی‌تونین از راه بینی (در مقایسه با درمان با کلسیم تنها)، موجب افزایش اندکی در توده استخوانی و

چندین عامل خطر ساز برای وقوع شکستگی دارند و همچنین برای کسانی که به سایر درمان‌های اوستئوپروز پاسخ ندهاند یا نتوانسته‌اند این درمان‌ها را تحمل کنند، تأیید شد. denosumab همچنین برای درمان اوستئوپروز در مردان با خطر بالا، مردان مبتلا به سرطان پروستات که تحت درمان با آگونیست GnRH هستند، و زنان مبتلا به سرطان پستان که تحت درمان با مهارکننده آروماتاز هستند تأیید شده است.

نحوه عملکرد denosumab، یک آنتی‌بادی تک‌دودمانی کاملاً انسانی بر ضد RANKL است. RANKL مسیر مشترک نهایی برای تشکیل، فعالیت و بقای استئوکلاست است. این دارو با اتصال به RANKL قادر است شروع تولید استئوکلاست‌های بالغ از پیش‌سازهای استئوکلاست و قرارگرفتن استئوکلاست‌های بالغ در سطح استخوان و شروع روند جذب استخوان را مهار کند. denosumab همچنین در کاهش میزان بقای استئوکلاست‌ها نیز نقش دارد. این دارو از طریق این اثرات بر استئوکلاست‌ها می‌تواند فعالیت شدید ضد جذب استخوان داشته باشد (که از لحاظ بیوشیمیایی و هیستومورفومتریک قابل ارزیابی است) و می‌تواند در ایجاد ONJ نیز دخیل باشد. شکستگی‌های نامعمول فمور نیز دیده شده است. عوارض جانبی جدی این دارو عبارت‌اند از: هیپوکالسمی، عفونت پوستی (معمولاً سلولیت اندام تحتانی) و واکنش‌های پوستی مانند درماتیت، اگزما و بثورات پوستی. اثرات denosumab به سرعت قابل برگشت است. با قطع denosumab اگر داروی دیگر آغاز نشود، استخوان به سرعت از دست می‌رود.

### هورمون پاراتیروئید PTH درون‌زاد یک پپتید ۸۴

آمینواسیدی است که نقش عمده‌ای در هموستاز کلسیم دارد (فصل ۴۲۴). گرچه، افزایش مزمن PTH چنانکه در هیپرباراتیروئیدیسم اتفاق می‌افتد، با ازدست‌رفتن استخوان همراه می‌شود (به‌خصوص استخوان قشری)، ولی PTH برون‌زاد به صورت تزریق روزانه می‌تواند اثرات آنابولیکی بر استخوان اعمال کند. تری‌پاراتید (1-34hPTH) در مردان و زنانی که در خطر بالای



شکل ۱۱-۴۲۵ اثرات دنوسوماپ بر وقوع شکستگی‌های جدید مهره‌ای (A) و فاصله زمانی تا شکستگی‌های غیرمهره‌ای و هیپ (B) و (C).

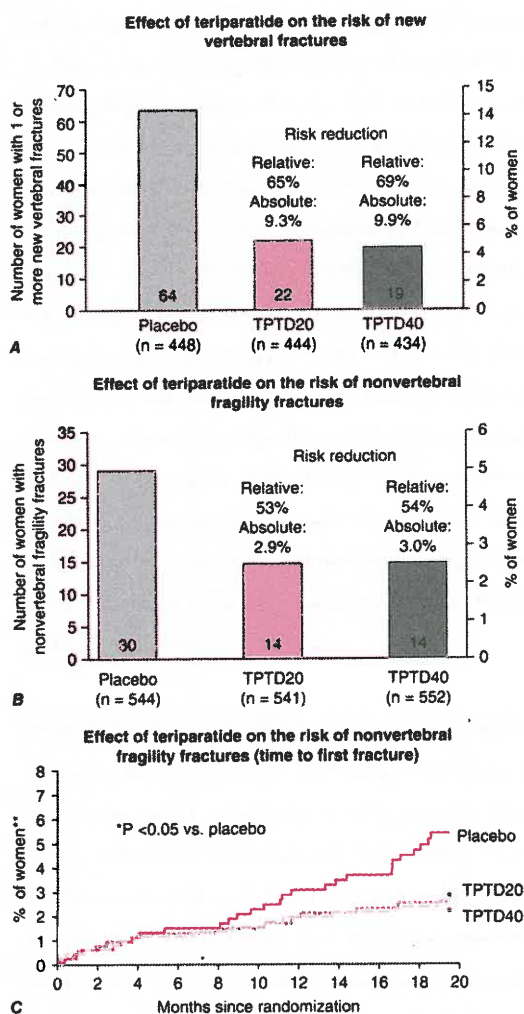
توسط FDA جهت درمان زنان سنین پس از یائسگی که در خطر بالای وقوع شکستگی‌های اوستئوپروتیک هستند، از جمله زنانی که دارای سابقه شکستگی هستند یا زنانی که

واحد روزانه حداکثر به مدت ۲ سال تجویز می‌شود. تری‌پاراتید موجب افزایش توده استخوان و بهبود ساختار اسکلت می‌شود. اگر بیمار قبلاً از بیس‌فسفونات‌ها استفاده کرده باشد، این اثرات کمتر می‌شوند، و احتمالاً این کاهش، با میزان اثر ضد جذبی (قدرت) بیس‌فسفونات‌ها متناسب است. اگر تری‌پاراتید برای درمان بیمارانی که تاکنون تحت درمان قرار نگرفته‌اند در نظر گرفته شود، بهترین روش این است که به تنهایی تجویز شود و سپس یک داروی ضد جذب استخوان، مثلاً یک بیس‌فسفونات، تجویز شود. اگر درمان با تری‌پاراتید توسط یک داروی ضد جذب دنبال نشود، استخوان به دست آمده سریعاً از بین می‌رود.

عوارض جانبی تری‌پاراتید عموماً خفیف هستند و ممکن است شامل گرفتگی پا، دردهای عضلانی، ضعف، گیجی، سردرد، و تهوع باشند. جوندگانی که تحت درمان طولانی‌مدت با PTH با مقادیر نسبتاً زیاد قرار گرفته‌اند به سارکوم‌های استئوژنیک مبتلا شده‌اند. مطالعات پایش بلندمدت، ارتباطی بین تجویز تری‌پاراتید به مدت دو سال و خطر اوستئوسارکوم در انسان‌ها نیافته‌اند.

استفاده از PTH ممکن است به علت شکل تجویز آن، محدود شود. روش‌های دیگر مصرف در حال بررسی است. دفعات و فواصل مطلوب تجویز نیز هنوز معین نشده‌اند و ممکن است که تجویز PTH به صورت متناوب هم مؤثر باشد. هزینه این درمان نیز می‌تواند عامل محدودکننده‌ای باشد. در بعضی شرایط ممکن است اثر PTH در ترکیب با یک داروی ضد جذب افزایش یابد. این مورد به خصوص در کسانی که قبلاً با یک بیس‌فسفونات درمان شده‌اند، مهم است.

نحوه عملکرد به نظر می‌رسد تجویز PTH برون‌زاد، اثر مستقیمی بر فعالیت استئوبلاست داشته باشد. شواهد بیوشیمیایی و هیستومورفومتريک نشان می‌دهد که پاسخ اولیه به PTH، قبل از فعال شدن جذب استخوانی، ساخت استخوان جدید است. پس از آن، PTH بازآرایی استخوانی را فعال می‌کند اما به نظر می‌رسد که اثر آن در تشکیل استخوان بیشتر از جذب استخوان باشد. PTH تولید Wnt، IGF-1 و کلاژن را تحریک کرده، به نظر می‌رسد با مهار



**شکل ۱۲-۴۲۵** اثرات تری‌پاراتید (TPTD) بر وقوع شکستگی‌های جدید مهره‌ای (A) و شکستگی‌های غیرمهره‌ای ناشی از شکستگی (B و C).

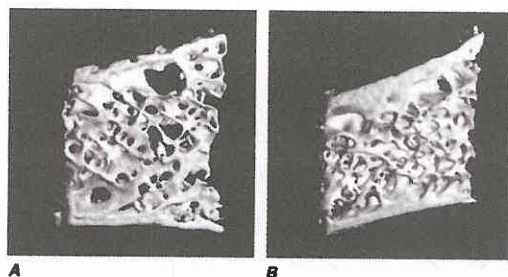
شکستگی هستند، برای درمان اوستئوپوروز تأیید شده است. در یک مطالعهٔ محوری (میان زمان درمان، ۱۹ ماه)، تزریق زیرجلدی روزانه  $20 \mu\text{g}$  تری‌پاراتید احتمال شکستگی مهره را ۶۵٪ و احتمال شکستگی غیر مهره را ۴۵٪ کاهش داد (شکل ۱۲-۴۲۵). درمان به صورت تزریق



افزایش می‌دهد؛ در کارآزمایی‌های بالینی، این دارو سبب کاهش خطر شکستگی‌های مهره‌ای به میزان ۳۷٪ و شکستگی‌های غیرمهره‌ای به میزان ۱۴٪ شده است. به نظر می‌رسد که این دارو اثر اندکی در جلوگیری از جذب استخوان داشته باشد، ولی اثری که در کاهش تشکیل استخوان دارد (و به طریق بیوشیمیایی اندازه‌گیری می‌شود)، کمتر از آن است. استرونیسیوم در ساختمان هیدروکسی آپاتیت وارد می‌شود و جای کلسیم را می‌گیرد؛ این ویژگی می‌تواند بعضی از اثرات سودمند آن را در جلوگیری از شکستگی توجیه کند. افزایش اندک در خطر بروز ترومبوز وریدی، واکنش‌های پوستی شدید گهگاهی، تشنج، و بروز ناهنجاری‌های شناخت، مشاهده شده است و به بررسی بیشتری نیاز دارد. افزایش خطر بیماری‌های قلبی - عروقی هم با استفاده از استرونیسیوم مرتبط شده است، به گونه‌ای که در حال حاضر EMA استفاده از آن را محدود کرده است.

### سایر عوامل آنابولیک بالقوه چندین مطالعه کوچک

درخصوص هورمون رشد (GH) به تنهایی یا در ترکیب با سایر داروها، هیچ اثر مثبت بارز یا ثابتی بر روی توده اسکلتی نشان نداده است. بسیاری از این مطالعات نسبتاً کوتاه‌مدت هستند، و اثرات GH، هورمون آزادکننده هورمون رشد، و IGFs هنوز در دست بررسی هستند. استروئیدهای آنابولیک که اغلب از تستوسترون مشتق می‌شوند، عمدتاً به‌عنوان عوامل ضد جذب استخوان و در جهت کاهش بازگردش استخوانی عمل می‌نمایند اما فعالیت استئوبلاستی را نیز تحریک می‌کنند. اثرات آنها بر توده استخوانی نامشخص باقی مانده است اما اثراشان در کل ضعیف به نظر می‌رسد و کاربرد آنها به علت عوارض جانبی که موجب کسب صفات مردانه می‌شوند، محدود می‌شود. چند مطالعه مشاهده‌ای نشان می‌دهند که داروهای استاتین که در حال حاضر برای هیپرکلسترولمی استفاده می‌شوند، ممکن است با افزایش توده استخوانی و کاهش میزان شکستگی‌ها همراه باشند اما نتایج کارآزمایی‌های بالینی در این زمینه، عمدتاً منفی بوده



**شکل ۱۳-۴۲۵** اثر درمان با هورمون پاراتیروئید (PTH) بر ریزساختار استخوان. دو نمونه بیوپسی از یک زن ۶۴ ساله قبل (A) و بعد (B) از درمان با PTH.

آپوتوز، تقویت به کارگیری استئوبلاست‌ها، و تحریک همانندسازی، تعداد اوستئوبلاست‌ها را افزایش دهد. برخلاف تمام درمان‌های دیگر، PTH افزایش حقیقی در بافت استخوان ایجاد می‌کند و ریزساختار استخوان را به وضوح به حالت عادی بازمی‌گرداند (**شکل ۱۳-۴۲۵**).

**فلورید** فلورید سال‌های متمادی است که فلورید در دسترس است و در مطالعات انجام شده در محیط آزمایشگاهی، محرکی قوی برای سلول‌های پیش‌ساز استخوان است. در چندین مطالعه مربوط به اوستئوپروز مورد استفاده قرار گرفته و نتایج متناقضی حاصل شده است که تا حدودی به دلیل استفاده از مقادیر و فراورده‌های مختلف است. با وجود افزایش توده استخوانی به میزان ۱۰٪، فلورید اثر مشخصی بر شکستگی مهره‌ای و غیرمهره‌ای ندارد و حتی ممکن است در زمانی که مقادیر زیاد فلورید استفاده می‌شود، میزان شکستگی‌های غیرمهره‌ای عملاً افزایش یابد. با وجود سابقه طولانی و مطالعات متعدد، هنوز فلورید به‌صورت یک داروی آزمایشی باقی مانده است.

**استرونیسیوم رانلات<sup>۱</sup>** کاربرد استرونیسیوم رانلات، برای درمان اوستئوپروز، در چندین کشور اروپایی تأیید شده است. این دارو، توده استخوان را در سراسر اسکلت

1- Strontium Ranelate

می‌رود پاسخ بسیاری از بیماران به درمان به قدری ناچیز باشد که نتوان آن را با روش‌های کنونی سنجید.

شاخص‌های بیوشیمیایی بازگردش استخوانی ممکن است برای پایش درمان مفید واقع شوند اما در حال حاضر شواهد محکم اندکی وجود دارد که از این باور حمایت کند و هنوز مشخص نیست که کدام شاخص‌ها مفیدترند. اگر شاخص‌های بازگردش استخوان به کار گرفته شوند، باید قبل از شروع درمان سنجشی صورت گیرد و  $\leq 4$  ماه بعد از آغاز درمان نیز مجدداً تکرار شود. در کل، تغییر در شاخص‌های بازگردش استخوان باید ۳۰ تا ۴۰٪ پایین‌تر از حد پایه باشد تا قابل توجه در نظر گرفته شود زیرا در این آزمون‌ها، تفاوت‌های تکنیکی و بیولوژیک وجود دارد. تغییر مثبت شاخص‌های بیوشیمیایی و/یا تراکم استخوانی، می‌تواند به بیماران کمک کند تا به رژیم درمانی دلبستگی پیدا کنند.

## اوستئوپروز ناشی از گلوکوکورتیکوئید

شکستگی استئوپروتیک، ماحصل کاملاً شناخته‌شده هیپرکورتیزولیسم ناشی از سندرم کوشینگ است. با این حال استفاده درمانی از گلوکوکورتیکوئیدها، در مجموع شایع‌ترین علت اوستئوپروز ناشی از گلوکوکورتیکوئیدها است. گلوکوکورتیکوئیدها به‌طور گسترده در درمان اختلالاتی از جمله اختلالات مزمن ریوی، آرتریت روماتوئید و سایر بیماری‌های بافت همبند، بیماری التهابی روده و بعد از انجام پیوند، استفاده می‌شوند. اوستئوپروز و شکستگی‌های مرتبط با آن، عوارض جانبی جدی درمان طولانی‌مدت با گلوکوکورتیکوئیدها هستند. از آنجایی که اثرات گلوکوکورتیکوئیدها بر روی دستگاه اسکلتی، اغلب بر تغییرات حاصل از پیری و یائسگی اضافه می‌شود، تعجب‌آور نیست که زنان و افراد مسن، بیشتر متأثر شوند. با این وجود، پاسخ دستگاه اسکلتی نسبت به استروئیدها واضحاً ناهمگون است و حتی در جوانان و افراد در حال رشدی که با گلوکوکورتیکوئیدها درمان می‌شوند، می‌تواند به‌صورت شکستگی‌ها تظاهر پیدا کند.

است. مطالعات اولیه بر روی آنتی‌بادی‌های ضد اسکلوستین که اسکلوستین را مهار و Wnt را فعال می‌کنند و ممکن است برای استخوان شدیداً آنابولیک باشند، در حال انجام است. odanacatib ترکیبی از ضد جذب و محرک نسبی تشکیل استخوان است که در حال حاضر در مراحل نهایی تولید است.

## رهیافت‌های غیر دارویی

در برخی مطالعات اولیه، بالشتک‌های محافظت‌کننده در اطراف بخش‌های خارجی ران که ناحیه تروکانتریک هیپ را می‌پوشاند، می‌توانند از شکستگی‌های هیپ در افراد مسنی که در آسایشگاه‌ها تحت مراقبت‌های پرستاری هستند، جلوگیری کنند. اما کارآزمایی‌های شاهددار تصادفی در مورد محافظت‌کننده‌های هیپ در تأیید این یافته‌های اولیه ناتوان بوده‌اند. بنابراین، اثربخشی محافظت‌کننده‌های هیپ در حال حاضر مورد بحث است. کیفوپلاستی<sup>۱</sup> و رتروپلاستی<sup>۲</sup> نیز رویکردهای غیردارویی مفیدی برای درمان شکستگی‌های دردناک مهره‌ای محسوب می‌شوند. با این حال هیچ داده درازمدتی در این زمینه وجود ندارد.

## پایشی درمان

در حال حاضر راه کارهای کاملاً پذیرفته شده‌ای برای پایش درمان اوستئوپروز وجود ندارد. از آنجایی که اغلب درمان‌های اوستئوپروز، افزایش متوسط یا مختصری در توده استخوانی ایجاد می‌کند، منطقی است که BMD را به‌عنوان یک ابزار پایش در نظر بگیریم. تغییرات توده استخوانی باید در ستون مهره‌ها بیش از حدود ۴٪ و در هیپ بیش از حدود ۶٪ باشد تا قابل توجه در نظر گرفته شود. هیپ به علت داشتن سطح وسیع و امکان بیشتر جهت بررسی مجدد، محل ارجح برای بررسی است. افزایش توده استخوانی وابسته به درمان‌های دارویی، ممکن است نیاز به چندین سال زمان داشته باشد تا تغییراتی در این سطح وسیع ایجاد کند (البته اگر اصلاً تغییراتی ایجاد کند). در نتیجه، می‌توان گفت که فواصل تکرار BMD باید لااقل ۲ سال باشد. فقط کاهش چشمگیر BMD باید منجر به تغییر رژیم دارویی شود. زیرا انتظار

باید شناسایی شوند. معاینات باید شامل اندازه‌گیری قد و قدرت عضلانی باشد. ارزیابی آزمایشگاهی باید شامل اندازه‌گیری کلسیم ادراری ۲۴ ساعته باشد. برای تمام بیمارانی که به مدت طولانی (بیش از ۳ ماه) از گلوکوکورتیکوئیدها استفاده می‌کنند، اندازه‌گیری توده استخوان در هر دو محل ستون مهره‌ها و هیپ، با روش DXA لازم است. اگر امکان اندازه‌گیری فقط در یک محل از اسکلت وجود داشته باشد، بهتر است در افراد زیر ۶۰ سال، ستون مهره‌ای، و در افراد بالای ۶۰ سال، هیپ، بررسی شود.

### پیشگیری

از بین رفتن استخوان به دلیل مصرف گلوکوکورتیکوئیدها، قابل پیشگیری است، و به این ترتیب خطر شکستگی‌ها به نحو قابل ملاحظه‌ای کاهش پیدا می‌کند. یکی از راهکارهایی که به این منظور باید اتخاذ کرد، تجویز کمترین مقدار گلوکوکورتیکوئید برای درمان بیماری است. روش‌های تجویز موضعی و استنشاقی، در صورت امکان، ارجحیت دارند. کاهش عوامل خطر ساز اهمیت دارد، از جمله ترک سیگار، محدود کردن مصرف الکل، و در صورت امکان، انجام ورزش‌های تحمل‌کننده وزن<sup>۱</sup>. تمام بیماران باید مقادیر کافی کلسیم و ویتامین D، از رژیم غذایی یا مکمل‌ها، دریافت کنند.

### اوستئوپروز ناشی از مصرف گلوکوکورتیکوئید

#### درمان

در کارآزمایی‌های بالینی بزرگ اثبات شده است که چندین بیس‌فسفونات (آلندرونات، رزیدرونات، زولدرونیک اسید) خطر شکستگی مهره‌ای را در بیمارانی که تحت درمان با گلوکوکورتیکوئید قرار دارند کاهش داده، توده استخوانی هیپ و ستون مهره‌ها را بهبود می‌بخشند. تری‌پاراتید نیز در مقایسه با یک عامل فعال (آلندرونات) توده استخوانی را افزایش داده و خطر شکستگی را در اوستئوپروز ناشی از گلوکوکورتیکوئید را کاهش می‌دهد.

احتمال شکستگی‌ها، به مقدار و مدت زمان درمان گلوکوکورتیکوئیدی وابسته است، هرچند که داده‌های جدید نشان می‌دهند که ممکن است هیچ مقدار کاملاً بی‌خطری از این داروها وجود نداشته باشد. از دست رفتن استخوان در طی ماه‌های نخست درمان، سریع‌تر است و استخوان تراپیکولار شدیدتر از استخوان قشری متأثر می‌شود. در نتیجه معلوم شده است که شکستگی‌ها ظرف ۳ ماه از شروع درمان استروئیدی افزایش پیدا می‌کنند. خطر شکستگی در هر دو قسمت محوری و ضمیمه‌ای اسکلت افزایش پیدا می‌کند (از جمله خطر شکستگی هیپ). تخریب استخوان در تمام روش‌های تجویز استروئید رخ می‌دهد، از جمله مصرف مقادیر زیاد گلوکوکور- تیکوئیدهای استنشاقی و تزریقات داخل مفصلی. به نظر نمی‌رسد که تجویز دارو به صورت یک روز در میان، اثرات اسکلتی گلوکوکورتیکوئیدها را کاهش دهد.

### پاتوفیزیولوژی

گلوکوکورتیکوئیدها با چندین مکانیسم، از دست رفتن استخوان را افزایش می‌دهند از جمله: (۱) مهار عملکرد استئوبلاست‌ها و افزایش آپوپتوز استئوبلاست‌ها که در نهایت موجب مختل شدن روند سنتز استخوان جدید می‌شود؛ (۲) تحریک جذب استخوانی که احتمالاً یک اثر ثانویه است؛ (۳) ایجاد اختلال در جذب کلسیم از روده که احتمالاً اثری مستقل از ویتامین D است؛ (۴) افزایش دفع ادراری کلسیم و شاید القای درجاتی از هیپرپاراتیروئیدسم ثانویه؛ (۵) کاهش آندروژن‌های آدرنال و سرکوب ترشح استروژن و آندروژن از تخمدان و بیضه؛ و (۶) القای میوپاتی ناشی از گلوکوکورتیکوئید که علاوه بر افزایش احتمال سقوط بیمار، ممکن است اثرات دارو بر دستگاه اسکلتی و هموستاز کلسیم را تشدید کند.

### ارزیابی بیمار

به دلیل شیوع تخریب استخوانی ناشی از گلوکوکورتیکوئیدها، ارزیابی وضعیت اسکلتی تمام بیماران در ابتدای درمان درازمدت گلوکوکورتیکوئیدی و یا کسانی که از قبل تحت این درمان قرار گرفته‌اند اهمیت زیادی دارد. عوامل خطرزای قابل تعدیل، از جمله عوامل خطرزای مربوط به سقوط بیمار

## بیماری پاژه

و سایر ۴۲۶e

## دیسپلازی‌های

## استخوان

Murray J. Favus, Tamara J. Vokes

## بیماری پاژه استخوان

بیماری پاژه<sup>۱</sup> یک اختلال موضعی بازآرایی استخوان است که نواحی گسترده‌ای و ناپیوسته‌ای از اسکلت را درگیر می‌کند. روند آسیب‌شناسی این بیماری به‌صورت افزایش فعالیت استئوکلاست‌ها و جذب استخوان شروع می‌شود و به دنبال آن افزایش جبرانی در تشکیل استخوان جدید به‌وسیله استئوبلاست‌ها رخ می‌دهد که باعث ایجاد استخوانی با ساختار مخلوط از استخوان تیغه‌ای و درهم‌تنیده می‌شود. حجم استخوان پاژه‌ای، بیشتر بوده، تراکم کمتری دارد و پرعروق‌تر است، بنابراین استعداد بیشتری برای ابتلا به بدشکلی<sup>۲</sup> و شکستگی دارد. با اینکه اکثر بیماران بدون علامت‌اند، اما علائم و عوارض مختلفی که ممکن است مستقیماً در نتیجه درگیری استخوان (درد استخوانی، آرتریث ثانویه، شکستگی‌ها) و یا ثانویه به افزایش حجم استخوان و متعاقب آن فشرده‌شدن بافت عصبی اطراف ایجاد شوند، ناشایع نیستند.

## اپیدمیولوژی

تتوع جغرافیایی چشمگیری در فراوانی بیماری پاژه مشاهده می‌شود، و شیوع بالای آن در اروپای غربی (بریتانیای کبیر،



فرانسه، و آلمان، ولی شامل سوئد یا کشورهای اسکاندیناوی نمی‌شود) و در میان مهاجران به استرالیا، نیوزیلند، آفریقای جنوبی، و آمریکای شمالی و جنوبی وجود دارد. این بیماری در مردم بومی آمریکا، آفریقا، آسیا و خاورمیانه نادر است. هنگامی که در این مناطق، بیماری دیده می‌شود، معمولاً

شواهد دارا بودن اجداد اروپایی در بیمار وجود دارد که از فرضیه مهاجرت حمایت می‌کند. به دلایل نامعلومی، شیوع و شدت بیماری پاژه کاهش یافته و سن تشخیص این بیماری افزایش یافته است.

شیوع آن در جنس مذکر بیشتر است و با افزایش سن بیشتر می‌شود. مطالعات اتوپسی نشان می‌دهند که بیماری پاژه در حدود ۳٪ افراد بالای ۴۰ سال وجود دارد. شیوع موارد مثبت رادیوگرافی اسکلت در بیماران بالای ۵۵ سال در مردان ۲/۵٪ و در زنان ۱/۶٪ است. افزایش سطح آلکالن فسفاتاز (ALP) در بیماران بدون علامت با میزان بروز تصحیح شده سنی ۱۲/۷ و ۷ مورد از هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر - سال به ترتیب در مردان و زنان مشاهده می‌شود.

**سبب‌شناسی** سبب‌شناسی بیماری پاژه استخوان همچنان نامعلوم است، ولی شواهدی در تأیید هر دو نوع از عوامل اتیولوژیک ژنتیکی و ویروسی وجود دارد. سابقه خانوادگی مثبت در ۱۵ تا ۲۵٪ بیماران یافت می‌شود، و در این صورت، شیوع بیماری در بستگان درجه اول ۷ تا ۱۰ برابر افزایش پیدا می‌کند.

شواهد واضح مربوط به اساس ژنتیکی چندین بیماری نادر خانوادگی استخوانی که از لحاظ بالینی و رادیوگرافیک شبیه بیماری پاژه هستند، یافت شده‌اند اما این بیماری‌ها نسبت به بیماری پاژه، علائم شدیدتری داشته، زودتر بروز می‌کنند. حذف هوموزیگوت ژن *TNFRSF11B* که استئوپروتگرین<sup>۳</sup> را کدگذاری می‌کند (شکل ۱-۴۲۶e)، سبب بروز بیماری پاژه اطفال<sup>۴</sup> می‌شود که با عنوان هیپر فسفاتازی ایدیوپاتیک خانوادگی<sup>۵</sup> نیز شناخته می‌شود؛ این اختلال با جذب استخوانی و تمایز غیرقابل کنترل استئوکلاست‌ها مشخص می‌شود. الگوهای خانوادگی بیماری در چند خانواده بزرگ، با الگوی توارث اتوزوم غالب با نفوذ متغیر منطبق هستند. بیماری‌های اوستئولیز انبساط‌پذیر خانوادگی<sup>۶</sup>، هیپر فسفاتازی اسکلتی انبساط‌پذیر<sup>۷</sup>، و بیماری پاژه با

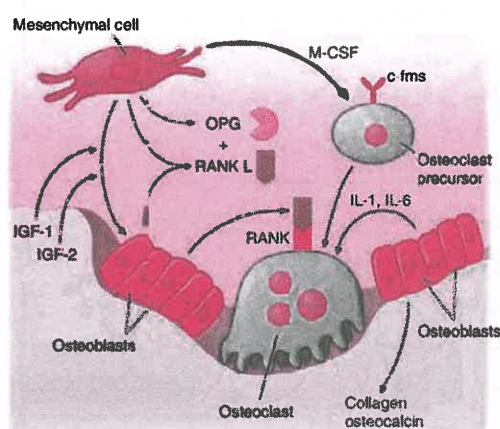
- |  |                            |
|--|----------------------------|
| 1- Paget                                 | 2- deformity               |
| 3- Osteoprotegrin                        | 4- Juvenile page't disease |
| 5- familial idiopathic hyperphosphatasia |                            |
| 6- familial expansile osteolysis         |                            |
| 7- expansile skeletal hyperphosphatasia  |                            |



کدگذاری می‌کند (شکل ۱-۴۲۶e). در نهایت، بروز جهش‌هایی در ژن کدگذاری کننده پروتئین حاوی Valosin باعث ایجاد سندرمی نادر با توارث اتوزوم غالب و نفوذ متغیر با عنوان میوپاتی جسم انکلوژیون با بیماری پاژه و دمانس فرونتوتمپورال<sup>۱</sup> (*IBMPFD*) می‌شود. نقش عوامل ژنتیکی در شکل شایع‌تر بیماری پاژه با شروع دیررس، کمتر شناخته شده است. اگرچه در چند خانواده، جهش‌هایی در ژن کدکننده *RANK* گزارش شده است، شایع‌ترین جهش‌های شناخته شده در نوع خانوادگی و تک‌گیر بیماری پاژه، در ژن *SQSTM1* (پروتئین p62 یا sequestasome-1) در حوزه اتصال به یوبی‌کیتین در انتهای C این پروتئین، شناسایی شده‌اند. پروتئین p62 در انتقال پیام NF- $\kappa$ B نقش دارد و تمایز اوستئوکلاست‌ها را تنظیم می‌کند. تنوع فنوتیپی در بیماران مبتلا به جهش‌های *SQSTM1* حاکی از آن است که عوامل دیگری، نظیر سایر تأثیرات ژنتیکی یا عفونت ویروسی، ممکن است بر بروز بالینی این بیماری تأثیر داشته باشند.

شواهد و مدارک متعددی از نقش یک عفونت ویروسی در ایجاد تظاهرات بالینی بیماری پاژه حکایت می‌کنند، از جمله: (۱) وجود انکلوژیون‌های سیتوپلاسمی و هسته‌ای مشابه پارامیکسوویروس‌ها (سرخک و ویروس سن‌سیشال تنفسی) در استئوکلاست‌های پاژه‌ای، و (۲) وجود mRNA ویروسی در پیش‌سازها و شکل‌های بالغ استئوکلاست‌ها. تبدیل شدن پیش‌سازهای استئوکلاست به استئوکلاست‌های شبه‌پاژه‌ای به‌وسیله وکتورهای حاوی ژن‌های ماتریکس یا نوکلئوکسپید ویروس سرخک تأیید دیگری بر سبب‌شناسی ویروسی است. با این وجود، سبب‌شناسی ویروسی هنوز مورد تردید است چون نمی‌توان یک ویروس زنده را از استخوان پاژه‌ای کشت داد و همچنین امکان تکثیر (کلونیزاسیون) کامل ژن‌های ویروسی از مواد به دست آمده از افراد مبتلا به بیماری پاژه وجود ندارد.

**پاتوفیزیولوژی** ناهنجاری اساسی در بیماری پاژه، افزایش تعداد و فعالیت استئوکلاست‌ها است. استئوکلاست‌های پاژه‌ای بزرگ هستند، تعداد آنها ۱۰ تا ۱۰۰



**شکل ۱-۴۲۶e** طرحی برای نمایش عوامل پیش‌برنده تمایز و عملکرد اوستئوکلاست‌ها و اوستئوبلاست‌ها و نقش مسیر *RANK*. سلول‌های استرومایی مغز استخوان (مزانشیمی) و اوستئوبلاست‌های تمایز یافته، فاکتورهای رشد و سیتوکین‌های متعددی، نظیر فاکتور محرک کولونی ماکروفاژ (M-CSF)، تولید می‌کنند، و از این طریق تولید اوستئوکلاست‌ها را تعدیل می‌کنند. *RANKL* (لیگاند فعال‌کننده گیرنده NF $\kappa$ B) به وسیله پیش‌سازهای اوستئوبلاست و اوستئوبلاست‌های بالغ تولید می‌شود و می‌تواند به یک گیرنده محلول موسوم به OPG (اوستئوپروتگرین) متصل شود که عمل *RANKL* را مهار می‌کند. از سوی دیگر یک تعامل بین سلولی میان پیش‌سازهای اوستئوکلاست و اوستئوبلاست این امکان را فراهم می‌کند که *RANKL* به گیرنده غشایی آن، یعنی *RANK*، متصل شود و از این طریق تمایز و عملکرد اوستئوکلاست را تحریک کند. *RANK* به پروتئین‌های داخل سلولی موسوم به TRAFs (فاکتورهای مرتبط با گیرنده فاکتور نکروز تومور) متصل می‌شود که واسطه انتقال پیام گیرنده از طریق فاکتورهای نسخه‌برداری نظیر NF $\kappa$ B هستند. M-CSF به گیرنده خود، (c-Fms)، متصل می‌شود، که همتای سلولی اونکوژن *fms* است. برای توضیح درمورد نقش احتمالی این مسیرها در اختلالات عملکرد اوستئوکلاست نظیر بیماری پاژه و اوستئوپتروز، متن را ملاحظه کنید.

شروع زودرس با جهش‌هایی در ژن *TNFRSF11A* همراه هستند. این ژن، فعال‌کننده گیرنده فاکتور هسته‌ای  $\kappa$ B (*RANK*) را که یکی از اعضای ابرخانواده فاکتور نکروز تومور است و در تمایز استئوکلاست نقش حیاتی دارد،

1- Inclusion body myopathy with paget's disease and frontotemporal dementia

پیشرونده‌ای کاهش پیدا می‌کند و استخوان سخت و متراکم پازه‌ای یا استخوان موزائیکی که عروق کمتری دارد و نمایانگر مرحله فرسایش یافته بیماری پازه است، به وجود می‌آید. تمام این سه مرحله ممکن است همزمان در نقاط مختلف اسکلت وجود داشته باشند.

### تظاهرات بالینی

بیماران بدون علامت اغلب با مشاهده افزایش سطح ALP در آزمایشات معمول شیمیایی خون و یا به دنبال مشاهده یک ناهنجاری در تصاویر رادیوگرافی اسکلت که به دلیل دیگری انجام شده‌اند، تشخیص داده می‌شوند. شایع‌ترین مکان‌های درگیری اسکلت عبارت‌اند از: لگن، تنه مهره‌ها، جمجمه، ران، و تیبیا. در موارد خانوادگی که تظاهر زودرسی دارند، تعداد جایگاه‌های فعال درگیری استخوان‌ها بسیار زیاد است.

درد شایع‌ترین علامت بیماری است. این درد به دلیل افزایش عروق استخوانی، افزایش حجم ضایعات لیستیک، شکستگی، خم شدگی، یا سایر بدشکلی‌ها ایجاد می‌شود. کمائی شدن استخوان ران یا تیبیا سبب ناهنجاری‌های راه رفتن و استرس‌های مکانیکی غیرطبیعی می‌شود که به استئوآرتریت ثانویه مفاصل هیپ یا زانو منجر می‌شوند. کمائی شدن استخوان‌های دراز همچنین با ایجاد کشش در عضلات متصل به استخوان‌هایی که به دلیل فرایند بیماری پازه نرم شده‌اند، موجب درد اندام‌ها می‌شود. کمر درد به دلیل بزرگ شدن مهره‌های پازه‌ای، شکستگی‌های درهم فشرده مهره‌ای، تنگی کانال فقرات، تغییرات دژنراتیو مفاصل، و تغییر مکانیک بدن به علت ایجاد کیفوز و خم شدن قسمت بالایی پشت به طرف جلو رخ می‌دهد. به‌ندرت ممکن است فشرده شدن طناب نخاعی در نتیجه بزرگ شدن استخوان یا به دلیل سندرم ربایش عروقی<sup>۲</sup> اتفاق بیافتد. درگیری جمجمه ممکن است باعث ایجاد سردرد، بزرگ‌شدگی متقارن یا نامتقارن استخوان‌های آهیانه یا پیشانی (برجستگی پیشانی<sup>۳</sup>)، و افزایش اندازه سر شود. افزایش حجم جمجمه ممکن است سوراخ‌های جمجمه را باریک کند و موجب عوارض عصبی شود، این عوارض عبارتند از: کاهش شنوایی به دلیل آسیب عصب حلزونی در نتیجه درگیری استخوان

برابر افزایش یافته است، و تعداد هسته‌های آنها بیشتر است (تا ۱۰۰ هسته، در مقایسه با استئوکلاست‌های طبیعی که ۳ تا ۵ هسته دارند). استئوکلاست‌های بیش فعال سطوح جذب استخوان را ۷ برابر افزایش می‌دهند و میزان سایش استخوان را به  $9\mu\text{g/d}$  می‌رسانند (این میزان در حالت طبیعی  $1\mu\text{g/d}$  است). تعدادی از علل افزایش تعداد و فعالیت استئوکلاست‌های پازه‌ای شناسایی شده‌اند: (۱) پیش‌سازهای استئوکلاست نسبت به  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  افزایش حساسیت دارند؛ (۲) افزایش مفرط پاسخ‌دهی استئوکلاست به لیگاند RANK (RANKL)؛ این لیگاند عامل محرک استئوکلاست است که واسطه اثرات اکثر فاکتورهای استئوتروپیک در تشکیل استئوکلاست‌ها است؛ (۳) افزایش تولید RANKL در سلول‌های استرومایی مغز استخوان در ضایعات پازه‌ای؛ (۴) افزایش به کارگیری پیش‌سازهای استئوکلاست به‌وسیله اینترلوکین ۶ که سطح آن در خون افراد مبتلا به بیماری پازه فعال افزایش می‌یابد و در استئوکلاست‌های پازه‌ای بیش از حد تولید می‌شود؛ (۵) بیان پروتئوونکوژن *c-fos* (که فعالیت استئوکلاست را افزایش می‌دهد) افزایش می‌یابد؛ و (۶) اونکوژن ضد آپوپتوز *Bcl-2* در استخوان پازه‌ای، بیش از حد بیان می‌شود. شمار زیادی از استئوبلاست‌ها به جایگاه‌های فعال جذب فراخوانده می‌شوند و مقادیر زیادی از ماتریکس استخوانی جدید به وجود می‌آورند. در نتیجه بازگردش استخوانی افزایش می‌یابد و توده استخوان، طبیعی یا افزایش یافته است (کاهش پیدا نمی‌کند) مگر اینکه به طور همزمان کمبود ویتامین D و/یا کلسیم وجود داشته باشد.

ویژگی بارز بیماری پازه عبارت‌است از افزایش جذب استخوان همراه با تسریع تشکیل استخوان. مرحله استئولیتیک ابتدایی شامل جذب استخوانی شدید و افزایش چشمگیر عروق است. از لحاظ رادیوگرافی، این مرحله به‌صورت یک ضایعه گوه‌ای شکل لیستیک و پیشرونده، یا ضایعه «تیغه علف»<sup>۱</sup> تظاهر می‌کند. مرحله دوم شامل دوره‌ای از تشکیل و جذب بسیار فعال استخوان است که به جای استخوان تیغه‌ای (لاملار) طبیعی، یک استخوان نامنظم (درهم تنیده) ایجاد می‌کند. از سوی دیگر ممکن است بافت همبند فیبرو جایگزین مغز استخوان طبیعی شود. در مرحله اسکروتیک نهایی، جذب استخوان به شکل

1- blade of grass

2- Vascular steal syndrome

3- frontal bossing

آرتریتی مفاصل مجاور ضایعات؛ و اختلاف طول پاها در نتیجه بدشکلی‌های استخوان‌های دراز.

بیماری پاژه معمولاً براساس ناهنجاری‌های رادیولوژیک و بیوشیمیایی تشخیص داده می‌شود. یافته‌های رادیوگرافی تیپیک بیماری پاژه عبارت‌اند از: بزرگ‌شدگی یا اتساع کل یک استخوان یا قسمتی از یک استخوان دراز، افزایش ضخامت قشر استخوان، خشونت نشانه‌های ترابکولی، و تغییرات مشخص لیتیک و اسکلوژیک. تصاویر رادیوگرافی جمجمه (شکل ۲-۴۲۶۰) نواحی «پشم پنبه‌ای»<sup>۱</sup> یا استئوپروز پیرامونی را نشان می‌دهند؛ همچنین ضخیم‌شدگی نواحی دیپلو<sup>۲</sup>، و بزرگ‌شدگی واسکلوز تمام یا قسمتی از یک یا چند استخوان جمجمه مشاهده می‌شود. افزایش ضخامت قشری مهره‌ها در صفحه‌های انتهایی فوقانی و تحتانی، حالتی موسوم به مهره‌های «قاب عکسی»<sup>۳</sup> ایجاد می‌کند. بزرگ‌شدگی منتشر و حاجب به اشعه<sup>۴</sup> در یک مهره را اصطلاحاً «مهره عاجی»<sup>۵</sup> می‌نامند. تصاویر رادیوگرافی لگن ممکن است گسیختگی یا جوش‌خوردگی مفاصل ساکروایلیاک، ضایعات استئوپروز و حاجب به اشعه در ایلوم همراه با حلقه‌هایی از ترابکولاسیون خشن، ضخیم‌شدگی واسکلوز خط ایلوپکتینال (نشانه Brim)، و صاف‌شدگی و بیرون‌زدگی استابولوم، همراه با جابجایی محوری هیپ‌ها و جمع‌شدگی فلکسیونی عملکردی را نشان دهند. تصاویر رادیوگرافی استخوان‌های دراز، بدشکلی کمّانی و تغییرات مشخص پاژه‌ای به صورت افزایش ضخامت و اتساع قشر استخوان و نواحی افزایش شفافیت<sup>۶</sup> و اسکلوز را نشان می‌دهند (شکل ۳-۴۲۶۰). اسکن رادیونوکلئید استخوان با <sup>99m</sup>Tc در مقایسه با تصاویر رادیوگرافی استاندارد برای شناسایی نواحی ضایعات فعال اسکلتی، حساسیت بیشتری دارد ولی کمتر اختصاصی است. اگرچه در بسیاری از موارد، بررسی به کمک تصویربرداری CT اسکن یا MRI ضروری نیست، اما برای ارزیابی موارد مشکوک به شکستگی ممکن است انجام CT اسکن مفید باشد و برای بررسی وجود سارکوم، تومور سلول غول‌آسا، یا بیماری متاستاتیک در

گیجگاهی، فلج اعصاب جمجمه‌ای، و نرم شدن قاعده جمجمه (platybasia) با خطر فشرده شدن ساقه مغز. درگیری پاژه‌ای استخوان‌های صورت می‌تواند منجر به بدشکلی صورت، از بین رفتن دندان‌ها و سایر مشکلات دندانی، و به ندرت سبب فشرده شدن مجاری تنفسی شود. شکستگی‌ها از عوارض وخیم بیماری پاژه محسوب می‌شوند و معمولاً در استخوان‌های دراز در نواحی ضایعات لیتیک فعال یا در حال پیشرفت رخ می‌دهند. محل‌های شایع شکستگی عبارت‌اند از: تنه استخوان ران و نواحی زیر تروکانتری. نتوپلاسم‌های برخاسته از استخوان پاژه‌ای نادر هستند (۵٪). به نظر می‌رسد که میزان بروز سارکوم رو به کاهش است، که احتمالاً دلیل آن درمان زود هنگام و مؤثرتر با داروهای قوی ضد جذب استخوان است. اکثر تومورها استئوسارکوم هستند که معمولاً به صورت یک درد جدید در یک ضایعه پاژه‌ای قدیمی ظاهر می‌کنند. تومورهای سلول غول‌آسای خوش‌خیم و غنی از استئوکلاست ممکن است در نواحی مجاور استخوان پاژه‌ای ایجاد شوند، و به درمان با گلوکوکورتیکوئیدها پاسخ می‌دهند.

عوارض قلبی عروقی ممکن است در بیمارانی رخ دهند که بخش بزرگی (۱۵ تا ۳۵٪) از اسکلت آنها درگیر شده است و فعالیت بیماری در آنها زیاد است (ALP بیشتر از چهار برابر طبیعی). شنت وسیع شریانی وریدی و افزایش شدید جریان خون از میان استخوان پاژه‌ای پر عروق، یک حالت با برون‌ده بالا ایجاد می‌کند و سبب بزرگ شدن قلب می‌شود. با این حال نارسایی قلبی با برون‌ده بالا نسبتاً نادر است و معمولاً در بیمارانی رخ می‌دهد که همزمان به آسیب قلبی دیگری دچار هستند. به علاوه، تنگی کلسیفیه آئورت و کلسیفیکاسیون‌های منتشر عروقی نیز در ارتباط با بیماری پاژه مشاهده می‌شوند.

**تشخیص** تشخیص این بیماری را می‌توان بر پایه معاینه بالینی و با مشاهده بزرگ‌شدگی جمجمه همراه با برجستگی پیشانی، کمّانی شدن یک اندام، یا کوتاهی قد همراه با وضعیت میمونی<sup>۱</sup> بدن مطرح کرد. وجود یک ناحیه گرم و حساس در لمس در یک اندام می‌تواند احتمال ضایعه پاژه‌ای زیر آن را مطرح کند. سایر یافته‌ها عبارت‌اند از: بدشکلی استخوانی لگن، جمجمه، ستون مهره‌ها، و اندام‌ها؛ درگیری

1- simian posture

2- cotton wool

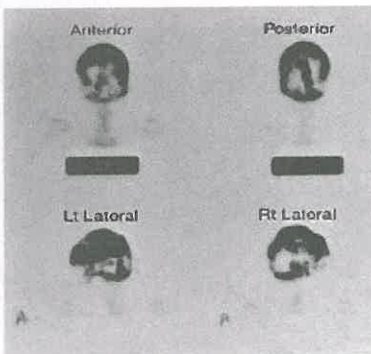
3- diploic areas

4- picture frame

5- radiodense

6- ivory vertebra

7- lucency



**شکل ۲-۴۲۶c** یک زن ۴۸ ساله مبتلا به بیماری پاژه جمجمه. سمت چپ: تصویر رادیوگرافی نیمرخ که نواحی از جذب استخوان و اسکروز را نشان می‌دهد. سمت راست: اسکن استخوان  $^{99m}\text{TcHDP}$  با نماهای قدامی، خلفی، و نیمرخ جمجمه، که برداشت منتشر ایزوتوپ به وسیله استخوان‌های پیشانی، آهیانه، پس‌سری، و خارهای را نشان می‌دهد.



استخوان مبتلا به پاژه ممکن است انجام MRI لازم باشد. اغلب تشخیص قطعی بدخیمی به بیوپسی استخوان احتیاج دارد.

ارزیابی بیوشیمیایی برای تشخیص و تعیین برنامه درمانی بیماری پاژه مفید است. افزایش چشمگیر بازگردش استخوان را می‌توان با استفاده از نشانگرهای بیوشیمیایی تشکیل و جذب استخوان تحت مراقبت و پایش قرار داد. افزایش موازی سطوح نشانگرهای تشکیل و جذب استخوان همراهی تشکیل و جذب استخوان در بیماری پاژه را اثبات می‌کند. میزان افزایش نشانگرهای استخوانی نمایانگر وسعت و شدت بیماری است. بیمارانی که افزایش بسیار زیاد ALP را نشان می‌دهند (۱۰ برابر بالاترین حد طبیعی) نوعاً جمجمه و لاقل یک محل دیگر در اسکلت آنها درگیر است. مقادیر پایین‌تر ALP نشان‌دهنده وسعت کمتر درگیری یا مرحله خاموش و غیرفعال بیماری است. در اکثر بیماران، اندازه‌گیری ALP تام سرم همچنان آزمایش انتخابی، هم برای تشخیص و هم برای ارزیابی پاسخ به درمان به شمار می‌رود. گاه یک بیمار علامتدار با شواهد پیشرفت بیماری در یک محل واحد ممکن است سطح ALP تام طبیعی داشته باشد ولی ALP مختص استخوان در وی افزایش نشان دهد. به دلایل نامعلومی، سطح استئوکلسین سرم (که یکی از

**شکل ۳-۴۲۶c** تصویر رادیوگرافی یک مرد ۷۳ ساله مبتلا به بیماری پاژه در قسمت پروگزیمال استخوان ران راست. به خشونت الگوی ترابکولی همراه با ضخامت چشمگیر قشر استخوان و باریک شدن فضای مفصلی توجه کنید که با اوستئوآرتریت ثانویه به بدشکلی پاژه‌ای استخوان ران راست منطبق است.

نشانگرهای تشکیل استخوان است) همیشه افزایش نشان نمی‌دهد و اندازه‌گیری آن برای تشخیص یا تعیین برنامه درمانی بیماری پاژه توصیه نمی‌شود. سطح نشانگرهای جذب استخوان (سطح سرمی یا ادراری N - تلویپتید یا C -



## داروهای مورد تأیید برای درمان بیماری پاژه

جدول ۱-۴۲۶

نام	مقدار مصرف و روش تجویز	میزان طبیعی شدن سطح ALP
زولدرونیک اسید	۵mg به صورت داخل وریدی طی ۱۵ دقیقه	۹۰٪ بیماران پس از ۶ ماه از مصرف
پامیدرونات	۳۰mg در روز به مدت ۳ روز به صورت داخل وریدی طی ۴ ساعت	تقریباً ۵۰٪ بیماران
ریسدرونات	۳۰mg/d برای ۲ ماه به صورت خوراکی	۷۳٪ بیماران
آلندرونات	۴۰mg/d برای ۶ ماه به صورت خوراکی	۶۳٪ بیماران
تیلودرونات	۸۰۰mg/d برای ۳ ماه به صورت خوراکی	۲۵٪ بیماران
انی درونات	۴۰-۲۰۰mg/d برای ۶ ماه به صورت خوراکی	۱۵٪ بیماران
کلسی تونین (مباکلسین)	۱۰۰U در روز به مدت ۶ تا ۱۸ ماه به صورت زیرجلدی (می توان به ۵۰U، ۳ بار در هفته کاهش داد)	(کاهش ALP در ۵۰٪ بیماران)

فعال از لحاظ متابولیک، نظیر درد استخوان، شکستگی، سردرد، درد ناشی از رادیکولوپاتی یا آرتروپاتی پاژه‌ای، یا عوارض عصبی ناشی از پاژه؛ کاهش جریان خون موضعی و به حداقل رساندن هدر رفتن خون در حین جراحی در بیمارانی که در یک محل فعال بیماری پاژه تحت عمل جراحی قرار می‌گیرند؛ کاهش هیپرکلسیوری که ممکن است در حین بی‌حرکت کردن بیمار رخ دهد؛ و کاهش خطر عوارض در هنگامی که فعالیت بیماری زیاد است (افزایش ALP) و هنگامی که محل درگیری شامل استخوان‌های متحمل وزن، نواحی مجاور مفاصل بزرگ، تنه مهره‌ها، و جمجمه است. اینکه آیا درمان زودهنگام و به موقع از بروز عوارض دیررس جلوگیری می‌کند یا نه، معلوم نشده است. در یک مطالعه تصادفی شده که بر روی ۱۲۰۰ بیمار در انگلستان انجام شد، تفاوتی از نظر میزان بروز درد استخوانی، میزان وقوع شکستگی‌ها، کیفیت زندگی، و میزان کاهش شنوایی بین گروهی که درمان دارویی دریافت کردند تا علایمشان (درد استخوانی) کنترل شود و کسانی که بیس فسفونات جهت طبیعی شدن سطح ALP سرمی دریافت کردند، دیده نشد. با این حال، در این مطالعه از قویترین داروی این گروه (زولدرونیک اسید) استفاده نشد و مدت مطالعه (به طور متوسط ۳ سال و در محدوده ۲ تا ۵ سال) ممکن است برای ارزیابی اثرات درمان بر نتایج درازمدت این بیماری، کافی نبوده باشد. به نظر می‌رسد برقراری مجدد ساختار طبیعی استخوان پس از سرکوب

تلوپتید) نیز در بیماری پاژه فعال افزایش می‌یابد و نسبت به ALP در پاسخ به درمان، سریع‌تر کاهش می‌یابد. سطح کلسیم و فسفات سرم در بیماری پاژه طبیعی است. عدم تحرک افراد مبتلا به بیماری فعال پاژه ممکن است به‌ندرت سبب هیپرکلسمی و هیپرکلسیوری و افزایش خطر سنگ‌های کلیوی شود. با این حال، کشف هیپرکلسمی، حتی در صورت عدم تحرک بیمار، جستجوی دقیق و سریع یک علت دیگر برای هیپرکلسمی را ایجاب می‌کند. در مقابل، هیپوکلسمی یا هیپربارآتیروئیدیسم ثانویه خفیف ممکن است در آن دسته از مبتلایان به بیماری پاژه رخ دهد که تشکیل استخوان در آنها بسیار فعال و دریافت کلسیم و ویتامین D آنها ناکافی است. هیپوکلسمی به خصوص می‌تواند در ضمن درمان با بیس فسفونات، هنگامی که جذب استخوان به سرعت سرکوب شده و تشکیل فعالانه استخوان ادامه دارد، رخ دهد. بنابراین، دریافت کافی کلسیم و ویتامین D باید قبل از درمان با بیس فسفونات‌ها آغاز شود.

## درمان بیماری پاژه استخوان

ابداع عوامل دارویی قوی و مؤثر (جدول ۱-۴۲۶) فلسفه درمان این بیماری را از درمان صرفاً بیماران علامتدار، به درمان بیماران بدون علامتی که در معرض خطر عوارض بیماری هستند، تغییر داده است. درمان دارویی در این شرایط توصیه می‌شود؛ کنترل علایم ناشی از بیماری پاژه

به صورت وریدی طی ۴ ساعت در سه روز متوالی است اما استفاده از یک رژیم درمانی ساده تر، شایع تر است؛ این رژیم درمانی به صورت انفوزیون منفرد ۶۰ تا ۹۰ میلی گرم پامیدرونات در بیماران با افزایش خفیف ALP و انفوزیون متعدد ۹۰ میلی گرم آن در موارد افزایش شدیدتر ALP است. در بسیاری از بیماران، به ویژه بیماران مبتلا به بیماری شدید یا افرادی که نیاز است بازگردش استخوانی آنها سریع تر کنترل شود (افراد دارای علائم عصبی، درد استخوانی شدید به علت یک ضایعه لیتیک، خطر بروز یک شکستگی قریب الوقوع، یا درمان دارویی پیش از جراحی اختیاری در یک ناحیه مبتلا به بیماری فعال پازه)، داروی انتخابی، زولدرونیک اسید است. این دارو، ALP را در حدود ۹۰٪ از بیماران در ۶ ماه طبیعی می کند، و در اکثر بیماران، اثر درمانی آن تا ۶ ماه دیگر نیز پایدار می ماند. تقریباً ۱۰ تا ۲۰ درصد از بیماران پس از اولین انفوزیون، دچار یک سندرم شبه آنفلوآنزا می شوند که تا حدودی با مصرف استامینوفن یا داروهای NSAID قبل از انفوزیون تخفیف می یابد. در بیمارانی که بازگردش استخوانی بالا است، ویتامین D برای جلوگیری از هیپوکالسمی و هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه باید تجویز شوند. فرونشینی فعالیت بیماری پس از درمان با بیس فسفونات های وریدی به ویژه زولدرونیک اسید ممکن است تا یک سال یا بیشتر ادامه پیدا کند. بیس فسفونات ها را نباید برای بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی (میزان تصفیه گلوبولی کمتر از ۳۵ ml/min) به کار برد.

شکل تزریقی زیرجلدی کلسی تونین ماهی قزل آلا برای درمان بیماری پازه تأیید شده است. عوارض جانبی شایع درمان با کلسی تونین تهوع و برافروختگی صورت هستند. مقاومت ثانویه پس از مصرف طولانی مدت ممکن است ناشی از تشکیل آنتی بادی های ضد کلسی تونین و یا کاهش گیرنده های کلسی تونین در سطح سلول های اوستئوکلاست باشد. قدرت کمتر و روش تجویز تزریقی، جذابیت این دارو را کاهش داده است و باید آن را برای بیمارانی نگه داشت که مصرف بیس فسفونات ها را تحمل نمی کنند یا

فعالیت پازه ای، از بروز عوارض و بدشکلی های بیشتر جلوگیری می کند.

داروهایی که برای درمان بیماری پازه تأیید شده اند، سرعت بسیار بالای جذب استخوان را سرکوب می کنند و میزان بالای تشکیل استخوان را نیز به طور ثانویه کاهش می دهند (جدول ۱-۴۲۶e). در نتیجه کاهش بازگردش استخوان، الگوهای ساختمانی پازه ای نظیر نواحی استخوان درهم تنیده همراه با معدنی شدن ضعیف، با استخوان اسفنجی یا تیغه ای طبیعی تری جایگزین می شوند. با توجه به کاهش نشانگرهای ادراری یا سرمی جذب استخوان (N-تلوپتید، C-تلوپتید) و کاهش سطح سرمی ALP می توان کاهش بازگردش استخوان را اثبات کرد.

اتیدرونات<sup>۱</sup> که اولین داروی بالینی مفید در این دسته از داروها بود، در حال حاضر به ندرت مصرف می شود چون مقادیری از آن که برای سرکوب جذب استخوان لازم هستند ممکن است معدنی شدن استخوان را مختل کند. بنابراین اتیدرونات به صورت دوره های درمان حداکثر ۶ ماهه تجویز می شود و سپس به مدت ۶ ماه مصرف آن قطع می شود. بیس فسفونات های خوراکی نسل دوم (تیلودرونات<sup>۲</sup>، آلندرونات<sup>۳</sup>، و ریسدرونات<sup>۴</sup>) برای کنترل بازگردش استخوان از اتیدرونات قوی تر هستند و لذا در مقادیر کمتر، به مدت طولانی تری، فعالیت بیماری را کاهش می دهند. این مقادیر کمتر، خطر اختلال معدنی شدن و استئومالاسی را کاهش می دهند. بیس فسفونات های خوراکی باید اولین چیزی باشند که در هنگام صبح و با معده خالی خورده می شوند و سپس باید وضعیت قائم بدن را حفظ کرد و تا ۶۰-۳۰ دقیقه از خوردن یا آشامیدن یا مصرف سایر داروها خودداری کرد. میزان کارآیی این داروها، براساس توانایی در طبیعی کردن یا کاهش سطح سرمی ALP، در جدول ۱-۴۲۶e به طور خلاصه ذکر شده است، اگرچه میزان پاسخ به این داروها را نمی توان با هم مقایسه کرد چون از مطالعات مختلف استخراج شده اند.

بیس فسفونات های داخل وریدی تأیید شده برای مصرف در بیماری پازه، پامیدرونات<sup>۵</sup> و زولدرونیک اسید<sup>۶</sup> هستند. اگرچه، مقدار توصیه شده برای تجویز پامیدرونات، ۳۰ mg حل شده در ۵۰۰ mL سالیन نرمال یا دکستروز

1- etidronate  
3- alendronate  
5- pamidronate

2- tiludronate  
4- risedronate  
6- zoledronic acid

هستند و به استئوپتروز شدید دچار می‌شوند.

جهش‌های مغلوب CA II از تولید یک محیط اسیدی توسط استئوکلاست‌ها در ناحیه شفاف میان حاشیه پرچین و چروک آنها و سطح معدنی مجاور جلوگیری می‌کند. بنابراین فقدان CA II جذب استخوان توسط استئوکلاست‌ها را مختل می‌کند. در شکل‌های دیگر بیماری انسان، نقائص ژنتیکی وضوح کمتری دارند. تقریباً یک‌دوم بیماران مبتلا به استئوپتروز بدخیم شیرخوارگی دارای یک جهش در ژن *TCIRG1* هستند که زیرواحد اختصاصی استئوکلاست از پمپ پروتون واکوئلی را کدگذاری می‌کند و واسطه اسیدی کردن حد فاصل میان مواد معدنی استخوان و حاشیه پرچین و چروک استئوکلاست است. جهش‌های ژن کانال کلرید *CICN7* سبب بروز استئوپتروز اتوزوم غالب نوع II می‌شوند.

**تظاهرات بالینی** میزان بروز استئوپتروز اتوزوم مغلوب و شدید (بدخیم) از یک مورد در هر ۲۰۰,۰۰۰ تا یک مورد در هر ۵۰۰,۰۰۰ تولد زنده متغیر است. از آنجا که استخوان و غضروف نمی‌توانند شکل طبیعی خود را به دست آورند، فلج یک یا چند عصب جمجمه‌ای ممکن است به دلیل باریک شدن سوراخ‌های جمجمه رخ دهد. نقص شکل‌گیری اسکلت همچنین باعث ناکافی شدن فضای مغز استخوان می‌شود و به خونسازی خارج از مغز استخوان همراه با پرکاری طحال<sup>۱</sup> و پان‌سیتونی منجر می‌شود. هیپوکالسمی ناشی از فقدان جذب استخوان توسط استئوکلاست‌ها ممکن است در شیرخواران و خردسالان رخ دهد. بیماری دوران شیرخوارگی، بدون درمان کشنده است و اغلب قبل از ۵ سالگی منجر به مرگ می‌شود.

استئوپتروز بالغین (خوش‌خیم) یک بیماری اتوزوم غالب است و معمولاً با کشف تغییرات مشخص اسکلتی در بالغین جوانی که به دلیل یک شکستگی تحت ارزیابی پرتوشناسی قرار می‌گیرند، تشخیص داده می‌شود. میزان شیوع آن یک مورد از هر ۱۰۰,۰۰۰ تا ۵۰۰,۰۰۰ فرد بزرگسال است. سیر این بیماری همیشه خوش‌خیم نیست، چرا که ممکن است شکستگی‌ها با ازدست‌دادن بینایی، فقدان شنوایی، تأخیر روانی حرکتی، اوستئومیلیت فک زیرین، و عوارض دیگری

مصرف این داروها برای آنها ممنوع است. در گزارشات اولیه، دنوسوماب (یک آنتی‌بادی ضد RANKL)، امیدبخش بوده ولی هنوز برای این استفاده تأیید نشده است.

## اختلالات اسکروزددهنده استخوان

### اوستئوپتروز

اوستئوپتروز<sup>۱</sup> به گروهی از اختلالات اطلاق می‌شود که به دلیل اختلال شدید جذب استخوان به واسطه استئوکلاست رخ می‌دهند. اصطلاحات دیگری که اغلب به کار می‌روند عبارت‌اند از: بیماری استخوان مرمری<sup>۲</sup>، که به نمای متراکم نواحی اسکلتی درگیر در تصاویر اشعه x اشاره می‌کند، و بیماری آلبرس شونبرگ<sup>۳</sup> که به شکل خفیف‌تر استئوپتروز بزرگسالان اطلاق می‌شود و استئوپتروز اتوزوم غالب نوع II نیز نامیده می‌شود. انواع اصلی استئوپتروز عبارت‌اند از: استئوپتروز بدخیم (شدید، شیرخوارگی، اتوزوم مغلوب) و استئوپتروز خوش‌خیم (بزرگسالان، اتوزوم غالب) انواع I و II. یک شکل نادر حد واسط و اتوزوم مغلوب، پیش‌آگهی خوش‌خیم‌تری دارد. کمبود کربنیک آنهیدراز II(CA) با توارث اتوزومی مغلوب سبب استئوپتروز با شدت متوسط همراه با اسیدوز لوله‌ای کلیوی و کلسیفیکاسیون مغزی می‌شود.

### سبب‌شناسی و ژنتیک

استئوپتروز، از نمونه‌های حیوانی استفاده می‌شود که به طور طبیعی یا پس از انهدام ژنی، فنوتیپی مشابه آنچه در اختلالات انسانی مشاهده می‌شود را نشان می‌دهند. نقص اولیه در استئوپتروز عبارت‌است از فقدان جذب استئوکلاستی استخوان و تداوم تشکیل طبیعی استخوان به‌وسیله استئوبلاست‌ها. استئوپرونگرین (OPG) یک گیرنده اتصالی محلول است که به لیگاند RANK مشتق از استئوبلاست متصل می‌شود که واسطه تمایز و فعالیت استئوکلاست‌ها است (شکل ۱-۴۲۶). موش‌های ترانس‌ژنیک که OPG را بیش از حد تولید می‌کنند، به استئوپتروز دچار می‌شوند که احتمالاً دلیل آن مسدود شدن لیگاند RANK است. موش‌های مبتلا به کمبود RANK، فاقد استئوکلاست

1- osteopetrosis

2- marble bone disease

3- Albers-Schonberg

4- hypersplenism

کلسیم پایین و فسفات بالا نشان داده‌اند.

مداخله جراحی برای رفع فشار از اعصاب بینایی یا شنوایی لازم است. تدابیر ارتوپدی برای درمان جراحی شکستگی‌ها و عوارض آنها، از جمله بد جوش خوردگی و بدشکلی متعاقب شکستگی ضرورت دارد.

### پیکنودیس استوز<sup>۳</sup>

این بیماری یک شکل اتوزوم مغلوب از استئواسکلروز است که معتقدند نقاش امپرسیونیست فرانسوی، هانری دو تولوز-لوترک<sup>۴</sup> به آن مبتلا بوده است. اساس مولکولی آن شامل جهش‌های ژنی است که کاتپسین K را کدگذاری می‌کند. کاتپسین K، یک متالوپروتئیناز لیزوزومی است که به میزان زیاد در استئوکلاست‌ها تولید می‌شود و در تخریب بستر استخوان نقش مهمی دارد. در این بیماری استئوکلاست‌ها وجود دارند ولی عملکرد طبیعی ندارند. پیکنودیس استوز شکلی از کوتولگی با کوتاهی اندام‌ها است که با شکستگی‌های مکرر تظاهر می‌کند ولی معمولاً طول زندگی مبتلایان به آن طبیعی است. تظاهرات بالینی آن عبارت‌اند از: کوتاهی قد؛ کیفواسکلروز و بدشکلی‌های قفسه سینه؛ بلندی قوس کام؛ پروپتوز؛ صلبیه آبی‌رنگ؛ ویژگی‌های دیس‌مورفیک نظیر کوچک بودن صورت و چانه، برجستگی پیشانی‌پس‌سری، بینی منقاری نوک‌تیز، جمجمه بزرگ، و زاویه منفرد فک تحتانی؛ و دست‌های کوچک و مربع شکل با ناخن‌های هیپوپلاستیک. تصاویر رادیوگرافی افزایش تراکم استخوان را نشان می‌دهند، ولی برخلاف استئوپتروز، استخوان‌های دراز شکل طبیعی دارند. جدا ماندن درزهای جمجمه، از جمله تداوم بازماندن ملاج قدامی، از ویژگی‌های این اختلال محسوب می‌شود. همچنین ممکن است هیپوپلازی سینوس‌ها، فک تحتانی، قسمت دیستال ترقوه، و بندهای انتهایی انگشتان وجود داشته باشد. باقی ماندن دندان‌های شیری و اسکروز سقف و قاعده جمجمه نیز شایع است. ارزیابی بافت‌شناسی نشان می‌دهد ساختار استخوان قشری طبیعی است و فعالیت استئوبلاستی و استئوکلاستی کاهش یافته است. آزمون‌های شیمیایی سرم

همراه باشند که معمولاً با شکل مربوط به کودکان مرتبط‌اند. در برخی از خانواده‌ها، عدم نفوذ<sup>۱</sup> سبب ایجاد نسل‌های سالم می‌شود، در حالی که در خانواده‌های دیگر، کودکان شدیداً مبتلا از خانواده‌هایی به دنیا می‌آیند که به شکل خوش‌خیم بیماری دچار هستند. شکل خفیف‌تر بیماری معمولاً نیازی به درمان ندارد.

**رادیوگرافی** نوعاً افزایش فراگیر و متقارن توده استخوانی همراه با ضخیم‌شدگی هر دو نوع استخوان قشری و تراکولی وجود دارد. دیافیزها و متافیزها پهن می‌شوند، و نوارهای متناوب اسکروز و شفاف ممکن است در ستیغ‌های خاصه، در انتهای استخوان‌های دراز، و در تنه مهره‌ها دیده شوند. استخوان جمجمه معمولاً ضخیم شده است (مخصوصاً در قاعده جمجمه) و سینوس‌های جنب بینی و ماستوئید کمتر از حد معمول دارای هوا هستند.

**یافته‌های آزمایشگاهی** تنها یافته آزمایشگاهی قابل‌ملاحظه عبارت‌است از افزایش سطح سرمی اسید فسفاتاز مقاوم به تارترات<sup>۲</sup> (TRAP) مشتق از استئوکلاست و ایزوآنزیم مغزی کراتین کیناز. کلسیم سرم در بیماری شدید ممکن است پایین باشد، و سطح هورمون پاراتیروئید و ۱,۲۵ - دی‌هیدروکسی ویتامین D ممکن است در پاسخ به هیپوکالسمی افزایش یافته باشد.

### درمان اوستئوپتروز

پیوند مغز استخوان آلونژیک با HLA یکسان در برخی از کودکان موفقیت‌آمیز بوده است. پس از پیوند، مغز استخوان حاوی سلول‌های اجدادی و استئوکلاست‌های دارای عملکرد طبیعی خواهد بود. اگر پیوند قبل از ۴ سالگی انجام شود احتمال علاج قطعی بیشترین مقدار خواهد بود. پیوند مغز استخوان از اهداکنندگان سازگار با HLA غیریکسان میزان شکست بسیار بالاتری دارد. مطالعات محدود در تعداد اندکی از بیماران فواید متغیری را به دنبال درمان با اینترفرون ( $1\beta$  - INF)، ۱,۲۵ - دی‌هیدروکسی ویتامین D (که مستقیماً استئوکلاست‌ها را تحریک می‌کند)، متیل پردنیزولون، و رژیم غذایی محتوی

1- nonpenetrance

2- tartrate-resistant acid phosphatase

3- Pyknodysostosis

4- Henri de Toulouse-Lautrec



طبیعی هستند و برخلاف استئوپتروز، کم‌خونی وجود ندارد. هیچ درمان شناخته شده‌ای برای این بیماری وجود ندارد و هیچ گزارشی از اقدام به پیوند مغز استخوان در این بیماری در دست نیست.

### دیس‌پلازی دیافیزی پیش‌رونده<sup>۱</sup>

دیس‌پلازی پیش‌رونده دیافیزی که بیماری کاموراتی-انگلن<sup>۲</sup> نیز نامیده می‌شود، یک اختلال اتوزوم غالب است و مشخصات رادیوگرافی آن عبارت‌اند از: هیپرستوز دیافیزی و ضخیم‌شدگی متقارن و افزایش قطر سطوح آندوستی و پریوستی دیافیز استخوان‌های دراز، مخصوصاً استخوان ران و تیبیا، و با شیوع کمتری، فیولا، رادیوس، و اولنا. نقص ژنتیکی مسئول این بیماری در ناحیه کروموزوم ۱۹q۱۳/۲ شناسایی شده است که فاکتور رشد تومور  $TGF-\beta 1$  را کدگذاری می‌کند. این جهش سبب فعال شدن  $TGF-\beta 1$  می‌شود. شدت بالینی این بیماری متغیر است. شایع‌ترین علائم این بیماری عبارت‌اند از: درد و تندرns نواحی مبتلا، خستگی، تحلیل عضلانی، و اختلال راه رفتن. ضعف این بیماران ممکن است با دیستروپی عضلانی اشتباه شود. ویژگی‌های مشخص بدن عبارت‌اند از: اندام‌های باریک با توده عضلانی اندک ولی استخوان‌های برجسته و قابل لمس، و اگر جمجمه درگیر باشد، بزرگی سر همراه با برجستگی پیشانی و پروتوز. همچنین ممکن است بیماران نشانه‌هایی از فلج اعصاب جمجمه‌ای، هیدروسفالی، هیپوگنادیسم مرکزی، و پدیده رینود را بروز دهند. در تصاویر رادیوگرافی، تشکیل استخوان جدید آندوستی و پریوستی به صورت تکه‌ای و پیش‌رونده در امتداد دیافیز استخوان‌های دراز مشاهده می‌شود. سیتی‌گرافی استخوان، افزایش برداشت ماده نشاندار رادیواکتیو در نواحی مبتلا را نشان می‌دهد. درمان با دوزهای پایین گلوکوکورتیکوئیدها، درد استخوانی را برطرف می‌کند و ممکن است روند غیرطبیعی تشکیل استخوان را معکوس کند. درمان منناب با بیس‌فسفونات سبب بهبود بالینی تعداد محدودی از بیماران شده است.

### هیپرستوز قشری فراگیر<sup>۳</sup>

این حالت را بیماری وان بوخم<sup>۴</sup> نیز می‌نامند؛ یک اختلال

اتوزوم مغلوب است که با هیپرستوز آندوستی مشخص می‌شود و در آن استئواسکلروز در جمجمه، فک پایینی، ترقوه، و دنده‌ها رخ می‌دهد. تظاهرات اصلی به دلیل تنگ شدن سوراخ‌های جمجمه و فشرده شدن اعصاب ایجاد می‌شوند و ممکن است منجر به آتروفی اپتیک، فلج صورت و ناشنوایی شوند. بزرگسالان مبتلا ممکن است فک تحتانی بزرگی داشته باشند. سطح ALP سرم ممکن است بالا رفته باشد و این نمایانگر ناهمخوانی بازآرایی استخوان است که به دلیل بالا بودن میزان تشکیل استئوبلاستی و پایین بودن میزان جذب استئوکلاستی رخ می‌دهد. در نتیجه استخوان طبیعی بیش از حد تجمع پیدا می‌کند. هیپرستوز آندوستی همراه با سین‌داکتیلی که اصطلاحاً اسکرواستئوز<sup>۵</sup> نامیده می‌شود، شکل شدیدتری از بیماری است. نقائص ژنتیکی مربوط به هر دو بیماری وان بوخم و اسکرواستئوز به ناحیه مشابهی در کروموزوم ۱۷q۱۲-۱۲۱۲ نسبت داده شده‌اند. این احتمال وجود دارد که هر دوی این بیماری‌ها دارای جهش‌های غیرفعال‌کننده‌ای در ژن *BEER* (تنظیم‌کننده تعادل بیان شده در استخوان<sup>۶</sup>) باشند.

### ملورئوستوز<sup>۷</sup>

ملورئوستوز (عبارت یونانی به معنی «هیپرستوز در جریان»)<sup>۸</sup> ممکن است به صورت تک‌گیر رخ دهد و یا از الگویی منطبق با یک اختلال اتوزوم مغلوب پیروی کند. تظاهر اصلی آن، هیپرستوز پیش‌رونده خطی در یک یا چند استخوان یکی از اندام‌ها (معمولاً یکی از اندام‌های تحتانی) است. نام این اختلال از نمای رادیوگرافی استخوان مبتلا گرفته شده است، که شبیه موم ذوب شده‌ای است که از شمع به طرف پایین سرازیر می‌شود. علائم در دوران کودکی به صورت درد یا سفتی در ناحیه اسکلوئوتیک استخوان تظاهر می‌کنند. ممکن است توده‌های نابه‌جای یافت نرم که از غضروف یا بافت استخوانی تشکیل شده‌اند وجود داشته باشند، و تغییرات پوستی روی استخوان مبتلا مشاهده شوند که شامل نواحی

1- progressive diaphyseal dysplasia

2- Camurati-Engelmann

3- hyperostosis corticalis generalisata

4- Van Buchem

5- sclerosteosis

6- bone-expressed equilibrium regulator

7- melorheostosis

8- flowing hyperostosis

تیغه‌ای متراکم را نشان می‌دهند. در یکی از این بیماران، سطح سرمی OPG افزایش یافته بود، و بیوپسی استخوان، تعداد زیادی از اوستئوبلاست‌های OPG - مثبت و کاهش تعداد اوستئوکلاست‌ها را نشان داد. درمان تجربی شامل کنترل درد است و تجویز بیس‌فسفونات‌ها ممکن است مفید باشد. درمان ضدویروسی بلندمدت، ممکن است باعث معکوس شدن روند بیماری استخوانی شود.

## اختلالات مرتبط با نقص معدنی شدن

### هیپوفسفاتازی<sup>۱</sup>

این بیماری یک اختلال ارثی نادر است که در شیرخواران و کودکان به صورت راشیتیس و در بزرگسالان به صورت استئومالاسی ظاهر می‌کند و در عین حال سطح سرمی ALP به طور متناقضی پایین است. فراوانی شکل‌های شدید نوزادی و شیرخواری در حدود یک مورد از هر ۱۰۰,۰۰۰ تولد زنده در کانادا است، جایی که بیشترین شیوع این بیماری را دارد و دلیل آن شیوع بالای این بیماری در میان منوبیت‌ها<sup>۲</sup> و هوتريت‌ها<sup>۳</sup> است. این بیماری در سیاهپوستان آمریکا نادر است. شدت این بیماری تنوع چشمگیری دارد و از مرگ داخل رحمی همراه با کاهش شدید معدنی شدن اسکلت در یک سو، تا از بین رفتن زودهنگام دندان‌ها به عنوان تنها تظاهر بیماری در برخی از بالغین در سوی دیگر، متغیر است. موارد شدید به صورت اتوزوم مغلوب به ارث می‌رسند، لکن الگوهای ژنتیکی مربوط به شکل‌های خفیف‌تر وضوح کمتری دارند. این بیماری به دلیل کمبود ALP غیراختصاصی بافتی (استخوان/کبد/کلیه) (TNSALP) رخ می‌دهد و این نقص اگرچه فراگیر است، ولی فقط ناهنجاری‌های استخوانی ایجاد می‌کند. سطوح و عملکرد پروتئینی سایر ایزوزیم‌های ALP (سلول زایا، روده‌ای، جفتی) طبیعی است. نقص ALP سبب انباشته شدن سوبسترهای اصلی و طبیعی آن می‌شود، از جمله فسفاتانول آمین (PEA)، پیروفسفات غیرآلی (PPi) و

شبیه به اسکرودرما و هیپرتریکوز هستند. این بیماری در بزرگسالان پیشرفت نمی‌کند ولی درد و سفتی آن ممکن است پایدار بمانند. بررسی‌های آزمایشگاهی ارزش قابل‌ملاحظه‌ای ندارند. هیچ علت خاصی برای این بیماری شناخته نشده است و هیچ درمان خاصی برای آن وجود ندارد. مداخلات جراحی برای اصلاح جمع‌شدگی‌های عضلانی اغلب موفقیتی در پی ندارند.

### اوستئوپوکیلوز<sup>۱</sup>

معنای لغوی اوستئوپوکیلوز، «استخوان‌های منقوط» است؛ این حالت یک اختلال خوش‌خیم اتوزوم غالب است که در آن شمار زیادی از کانون‌های کوچک و با شکل‌های متغیر (معمولاً مدور یا بیضی) از اسکروز استخوان در اپی‌فیها و متافیزهای مجاور مشاهده می‌شوند. این ضایعات ممکن است هر استخوانی را درگیر کنند (به‌غیر از جمجمه، دنده‌ها، و مهره‌ها) و ممکن است با ضایعات متاستاتیک اشتباه گرفته شوند. وجوه افتراق اصلی عبارت‌اند از اینکه ضایعات استخوانی اوستئوپوکیلوز با گذشت زمان بدون تغییر می‌مانند و در اسکن استخوان، انباشت ماده رادیونوکلئوتید در آنها رخ نمی‌دهد. در بعضی از خانواده‌ها، اوستئوپوکیلوز با خال‌های بافت همبند همراه است که اصطلاحاً درماتو فیروز لتیکولر منتشر<sup>۲</sup> و یا سندرم بوشکه اولندورف<sup>۳</sup> نامیده می‌شود. بررسی بافت‌شناسی نشان می‌دهد که ترابکول‌ها ضخیم شده‌اند ولی از سایر جهات طبیعی‌اند و جزایری از استخوان قشری طبیعی وجود دارد. هیچ درمان خاصی توصیه نمی‌شود.

### اوستئواسکلروز مرتبط با هپاتیت C

اوستئواسکلروز مرتبط با هپاتیت C (HCAO)، نوعی اوستئواسکلروز منتشر اکتسابی و نادر در بزرگسالانی است که قبلاً به عفونت هپاتیت C دچار شده‌اند. بیماران پس از یک دوره نهفته که چند سال طول می‌کشد، دچار درد منتشر در استخوان‌های اندام‌ها و افزایش فراگیر توده استخوانی می‌شوند و سطح ALP سرم آنها بالا می‌رود. بیوپسی استخوان و شکل‌سنجی بافتی (هیستومورفومتري)، افزایش میزان تشکیل استخوان، کاهش جذب استخوان همراه با کاهش چشمگیر تعداد اوستئوکلاست‌ها، و کاهش استخوان

1- osteopoikilosis

2- dermatofibrosis lenticularis disseminata

3- Buschke-Ollendorff

4- hypophosphatasia

5- Mennonites

6- Hutterites

هیچ درمان طبی اثبات شده‌ای وجود ندارد. برخلاف سایر شکل‌های راشیتیزم و استئومالاسی، باید از مصرف مکمل‌های کلسیم و ویتامین D خودداری کرد چون سبب تشدید هیپرکلسمی و هیپرکلسیوری می‌شوند. رژیم غذایی با کلسیم پایین، گلوکوکورتیکوئیدها، و کلسی‌تونین در تعداد اندکی از بیماران به کار رفته‌اند که پاسخ‌های متفاوتی در پی داشته است. از آنجا که ترمیم شکستگی با اشکال صورت می‌گیرد، قرار دادن میله درون مدولای استخوان بهترین روش ترمیم شکستگی‌های حاد و همچنین بهترین روش برای جلوگیری از شکستگی‌های آتی به شمار می‌رود.

### استئومالاسی محوری (axial)

این بیماری یک اختلال نادر است که با نقص معدنی شدن اسکلت علی‌رغم طبیعی بودن سطح کلسیم و فسفات سرم مشخص می‌شود. از لحاظ بالینی، در مردان میانسال یا سالمند به صورت ناراحتی مزمن اسکلت محوری تظاهر می‌کند. درد فقرات گردنی نیز ممکن است وجود داشته باشد. یافته‌های رادیوگرافی عمدتاً شامل استئواسکلروز ناشی از خشونت الگوهای تراپیکولی هستند که به صورت تیبیک در استئومالاسی دیده می‌شوند. ستون مهره‌ها، لگن، و دنده‌ها شایع‌ترین مکان‌های درگیری هستند. تغییرات بافت‌شناسی شامل نقص در معدنی شدن و استئوبلاست‌های پهن و غیرفعال هستند. به نظر می‌رسد که نقص اولیه یک نقص اکتسابی در عملکرد استئوبلاست باشد. سیر این بیماری خوش‌خیم است و هیچ درمان مشخصی وجود ندارد. درمان با کلسیم و ویتامین D مؤثر نیست.

### فیبروز غیر مؤثر استخوانی<sup>۵</sup>

این اختلال، نادر و سبب‌شناسی آن نامعلوم است. در هر دو جنس رخ می‌دهد، در میانسالی یا سنین بالاتر تظاهر می‌کند، به صورت درد اسکلتی پیشرونده و سرکش و شکستگی نمایان می‌شود، بی‌حرکت‌سازی آن را تشدید می‌کند، و سیر ناتوان‌کننده‌ای دارد. ارزیابی رادیوگرافی نشان‌دهنده استئومالاسی فراگیر و استئوپنی و گاه شکستگی‌های کاذب

پیریدوکسال<sup>۵</sup> - فسفات (PLP). انباشته شدن PPI از طریق اثر آن به عنوان مهارکننده قوی رشد کریستال هیدروکسی آپاتیت، موجب اختلال معدنی شدن می‌شود. هیپوفسفاتازی پری‌ناتال در دوران حاملگی تظاهر پیدا می‌کند و اغلب با پلی‌هیدرامینوس و مرگ داخل رحمی عارضه‌دار می‌شود. شکل شیرخوارگی قبل از ۶ ماهگی تظاهر بالینی پیدا می‌کند که تظاهرات آن شامل نقصان رشد، بدشکلی‌های راشیتیزی، کرانیوسینوستوز عملکردی علی‌رغم باز بودن شدید ملاج‌ها (که در واقع نواحی کاهش معدنی شدن جمجمه هستند)، افزایش فشار داخل جمجمه، قفسه‌سینه خرم‌نوب<sup>۱</sup> همراه با استعداد ابتلا به پنومونی است. هیپرکلسمی و هیپرکلسیوری شایع‌اند. میزان مرگ‌ومیر این شکل از بیماری حدوداً ۵۰٪ است. به نظر می‌رسد پیش‌آگهی کودکانی که دوران شیرخوارگی را پشت سر می‌گذارند بهبود پیدا می‌کند. هیپوفسفاتازی دوران کودکی تظاهرات بالینی متغیری دارد. ازدست‌دادن زودهنگام دندانهای شیری (قبل از ۵ سالگی) نشانه اصلی<sup>۲</sup> بیماری است. راشیتیزم موجب تأخیر در راه رفتن همراه با راه رفتن اردک‌وار<sup>۳</sup>، کوتاهی قد، و جمجمه دولیکوسفال همراه با برجستگی پیشانی می‌شود. بیماری غالباً در دوران بلوغ بهبود پیدا می‌کند ولی ممکن است در دوران بزرگسالی عود کند. هیپوفسفاتازی بالغین در دوران میانسالی به صورت شکستگی‌های استرسی دردناک متاتارس که به دشواری ترمیم پیدا می‌کنند و یا به صورت درد ران ناشی از شکستگی‌های کاذب<sup>۴</sup> استخوان ران تظاهر پیدا می‌کند.

در بررسی‌های آزمایشگاهی، سطح پایین ALP و سطح طبیعی یا افزایش یافته کلسیم و فسفر سرم، علی‌رغم وجود شواهد بالینی و رادیولوژیک راشیتیزم یا استئومالاسی مشاهده می‌شود. سطح هورمون پاراتیروئید سرم، ۲۵-۱۰۰ پیکوگرم/لیتر و ویتامین D، و ۱،۲۵-دی‌هیدروکسی ویتامین D طبیعی است. افزایش PLP برای این بیماری اختصاصی است و حتی ممکن است در والدین بدون علامت کودکان شدیداً مبتلا مشاهده شود. از آنجا که ویتامین B<sub>6</sub> سطح PLP را افزایش می‌دهد، یک هفته قبل از این آزمایش باید مصرف مکمل‌های ویتامین B<sub>6</sub> را قطع کرد. سنجش‌های بالینی برای شناسایی جهش‌های (های) از دست دادن عملکرد در ژن ALPL که TNSALP را کد می‌کند، موجود هستند.

1- flail chest

2- hallmark

3- waddling gait

4- pseudofracture

5- fibrogenesis imperfecta ossium

ویژگی‌هایی از استئوبلاست‌ها دست پیدا می‌کنند، به این صورت که ماتریکس خارج سلولی را تولید می‌کنند که به استخوان درهم تنیده‌ای<sup>۳</sup> تبدیل می‌شود. در بعضی از نواحی ممکن است کلسیفیکاسیون رخ دهد. در نواحی دیگر، سلول‌ها ویژگی‌های کندروسیت‌ها را دارند و ماتریکس خارج سلولی شبیه به غضروف تولید می‌کنند.

**تظاهر بالینی** دیس‌پلازی فیبری در دو جنس فراوانی یکسانی دارد، درحالی‌که سندرم MAS با بلوغ زودرس، در دختران شایع‌تر (۱۰ به یک) است. شکل مونواستوتیک شایع‌ترین شکل بیماری است و معمولاً در سنین ۲۰ تا ۳۰ سالگی و بدون همراهی ضایعات پوستی تشخیص داده می‌شود. شکل پلی‌استوتیک نوعاً در کودکان زیر ۱۰ سال تظاهر می‌کند و ممکن است با افزایش سن پیشرفت کند. بیماری با شروع زودرس عموماً شدیدتر است. ضایعات ممکن است در دوران بلوغ خاموش شوند و در طی حاملگی یا ضمن درمان با استروژن پیشرفت کنند. فیبروی پلی‌استوتیک، شایع‌ترین محل بروز ضایعات عبارت است از فک بالایی و سایر استخوان‌های مجسمه و صورت، دنده‌ها، و قسمت‌های متافیزی یا دیافیزی بخش پروگزیمال استخوان ران یا تیبیا. ضایعات استخوانی در حال رشد ممکن است سبب درد، بدشکلی، شکستگی، و فشردن شدن اعصاب شوند. تخریب سارکومی که استخوان‌های صورت یا ران را درگیر کند شایع نیست (>۱٪). خطر تبدیل به بدخیمی با پرتوتابی بیشتر می‌شود و ثابت شده است که پرتوتابی در درمان مؤثر نیست. در بیماران نادری که ضایعات گسترده‌ای دارند، دفع فسفات از کلیه و هیپوفسفاتی می‌تواند سبب راشیتیس یا استئومالاسی شود. ممکن است علت هیپوفسفاتی، تولید یک فاکتور فسفاتوریک به‌وسیله بافت فیبری غیرطبیعی باشد.

مبتلایان به سندرم مک کیون آلبرایت (MAS) ممکن است لکه‌های شیر قهوه‌ای داشته باشند؛ این لکه‌ها ضایعات پوستی صاف و هیپرپیگمانته‌ای هستند که حاشیه‌های ناهمواری دارند («ساحل ماین»<sup>۴</sup>)، درحالی‌که ضایعات شیر قهوه‌ای در نوروفیبروماتوز حاشیه‌های صافی دارند («ساحل

است. ویژگی‌های بافت‌شناسی عبارت‌اند از: الگوی درهم پیچیده‌ای از فیبریل‌های کلاژن به همراه استئوبلاست‌ها و استئوکلاست‌های فراوان. هیچ درمان مؤثری وجود ندارد. فروکش کردن خودبخودی فعالیت بیماری در تعداد اندکی از بیماران گزارش شده است. تجویز کلسیم و ویتامین D مفید نبوده است.

## دیس‌پلازی فیبری و سندرم مک‌کیون آلبرایت

دیس‌پلازی فیبری<sup>۱</sup> یک اختلال تک گیر بوده و وجه مشخصه آن عبارت است از وجود یک (مونواستوتیک) یا چند (پلی‌استوتیک) ضایعه اسکلتی فیبری در حال رشد که از مزانشیم تشکیل‌دهنده استخوان ترکیب یافته است. همراهی شکل پلی‌استوتیک با لکه‌های شیر قهوه‌ای و پرکاری یک دستگاه اندوکراین نظیر بلوغ زودرس کاذب با منشاء تخمدانی را سندرم مک کیون آلبرایت<sup>۲</sup> (MAS) می‌نامند. طیفی از فنوتیپ‌ها در اثر جهش‌های فعال‌کننده ژن *GNAS1* که زیرواحد آلفای پروتئین تحریکی  $G\alpha$  (G) را کدگذاری می‌کند، به وجود می‌آیند. از آنجا که جهش‌ها پس از تشکیل زیگوت، در مراحل مختلف تکامل اولیه رخ می‌دهند، وسعت و نوع بافت مبتلا متغیر است و الگوی موزائیک تغییرات پوستی و استخوانی را توجیه می‌کند. اتصال به GTP پروتئین تنظیم‌کننده  $G\alpha$  را فعال می‌کند و جهش در نواحی از  $G\alpha$  که به‌طور انتخابی فعالیت GTPase را مهار می‌کنند، سبب تحریک سرشتی مسیر انتقال پیام AMP حلقوی پروتئین کیناز A می‌شوند. چنین جهش‌هایی در گیرنده جفت شده با پروتئین  $G\alpha$  می‌تواند سبب عملکرد خودمختار در استخوان (گیرنده هورمون پاراتیروئید)؛ پوست (گیرنده هورمون محرک ملانوسیت)؛ و غدد اندوکراین مختلفی نظیر تخمدان (گیرنده هورمون محرک فولیکول)، تیروئید (گیرنده هورمون محرک تیروئید)، فوق کلیوی (گیرنده هورمون آدرنوکورتیکوتروپ)، و هیپوفیز (گیرنده هورمون آزادکننده هورمون رشد) شود. ضایعات اسکلتی عمدتاً از سلول‌های مزانشیمی تشکیل شده‌اند که به استئوبلاست تمایز پیدا نمی‌کنند و لذا منجر به تشکیل استخوانی ناکارآمد می‌شوند. در بعضی از نواحی استخوان، سلول‌های شبه‌فیبروبلاست به

1- fibrous dysplasia

2- McCune-Albright

3- woven bone

4- coast of Maine



فشرده شدن اعصاب جمجمه‌ای شوند.

**نتایج آزمایشگاهی** سطح ALP سرم گاه افزایش می‌یابد ولی سطح کلسیم، هورمون پاراتیروئید، ۲۵-هیدروکسی ویتامین D، و ۱۲۵-دی‌هیدروکسی ویتامین D طبیعی است. افراد مبتلا به ضایعات پلی‌استوتیک گسترده ممکن است هیپوفسفاتی، هیپرفسفاتی، و استئومالاسی داشته باشند. هیپوفسفاتی و فسفاتوری، مستقیماً با سطح فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۳ (FGF-23) ارتباط دارند. نشانگرهای بیوشیمیایی بازگردش استخوان ممکن است افزایش یافته باشند.



### درمان دیس‌پلازی فیبری و سندرم مک‌کیون آلبرایت

ضایعات خودبخود ترمیم پیدا نمی‌کنند و هیچ درمان مؤثر شناخته شده‌ای برای این بیماری‌ها وجود ندارد. بهبود درد استخوان و برطرف شدن نسبی یا کامل ضایعات رادیوگرافیک پس از درمان وریدی با بیس‌فسفونات‌ها گزارش شده است. برای جلوگیری از شکستگی پاتولوژیک یا تخریب فضای مفصلی در مفاصل بزرگ و همچنین برای برطرف کردن فشار از ریشه عصب یا عصب جمجمه‌ای یا رفع انسداد سینوس از روش تثبیت به روش جراحی استفاده می‌شود.

### سایر دیس‌پلازی‌های استخوان و غضروف

#### پاکی درموپریوستوز<sup>۴</sup>

پاکی درموپریوستوز یا استئوآرتروپاتی هیپرتروفیک (اولیه یا ایدیوپاتیک) یک اختلال اتوزوم غالب است و با تشکیل استخوان جدید پریوستی مشخص می‌شود که قسمت دیستال اندام‌ها را درگیر می‌کند. این ضایعات به صورت چماقی شدن انگشتان و هیپرهیدروز (تعریق مفرط) و

**شکل ۴-۴۲۶e** تصویر رادیوگرافی یک بیمار مذکر ۱۶ ساله مبتلا به دیس‌پلازی فیبری قسمت پروگزیمال ران راست. به ضایعات کیستی متعدد توجه کنید، از جمله ضایعه شفاف بزرگ در قسمت پروگزیمال میانی تنه استخوان که سطح داخلی آن کنگره‌دار است. گردن استخوان ران حاوی دو ضایعه کیستی شفاف است.

کالیفرنیا<sup>۱</sup>). شایع‌ترین اختلال غدد درون‌ریز در این بیماری، بلوغ زودرس کاذب زنانه در دختران است (بلوغ زودرس کاذب هم‌جنس<sup>۲</sup>). سایر اختلالات درون‌ریز کمتر شایع عبارت‌اند از: تیروتوکسیکوز، سندرم کوشینگ، آکرومگالی، هیپرپاراتیروئیدی، هیپرپرولاکتینمی، و بلوغ زودرس کاذب در پسران.

**یافته‌های رادیوگرافی** در استخوان‌های دراز، ضایعات دیس‌پلاستیک فیبری نوعاً به صورت نواحی با حدود کاملاً مشخص و شفاف به اشعه دیده می‌شوند که قشر نازک و یک نمای شیشه مات دارند. ضایعات ممکن است لبوله و همراه با نواحی ترابیکوله شفاف به اشعه باشند (شکل ۴-۴۲۶e). درگیری استخوان‌های صورت معمولاً به شکل ضایعات متراکم به اشعه تظاهر می‌کند و ممکن است یک صورت شیر مانند<sup>۳</sup> ایجاد کند (leontiasis osea). ضایعات در حال گسترش جمجمه می‌تواند سوراخ‌های جمجمه را تنگ کند و موجب ضایعات بینایی، کاهش شنوایی، و بروز سایر تظاهرات

1- coast of california

2- isosexual pseudoprecocious puberty

3- leonine appearance

4- pachydermoperiostosis

- |                     |                       |
|---------------------|-----------------------|
| 1- paw-like         | 2- achondrodysplasia  |
| 3- enchondromatosis | 4- Ollier             |
| 5- Maffucci         | 6- diaphyseal aclasia |

بیماری‌ها و شرایط همراه با  
کلسیفیکاسیون و استخوانی شدن  
نابه‌جا

جدول

۴۲۶c-۲

کلسیفیکاسیون مناساتیک  
حالت‌های هیپرکلسیمیک  
هیپرباراتیروئیدی اولیه  
سارکوئیدوز  
مسمومیت با ویتامین D  
سندرم شیر-قلبا  
نارسایی کلیوی  
هیپرفسفاتی  
کلسینوز توموری  
هیپرباراتیروئیدی ثانویه  
هیپوباراتیروئیدی کاذب  
نارسایی کلیوی  
همودیالیز  
لیز سلولی متعاقب شیمی درمانی  
درمان با ویتامین D و فسفات  
کلسیفیکاسیون دیستروفیک  
اختلالات التهابی  
اسکلرودرما  
درماتومیوزیت  
لوپوس اریتماتوی سیستمیک  
ناشی از تروما  
استخوانی شدن نابه‌جا  
میوزیت استخوانی شونده  
متعاقب جراحی  
سوختگی  
آسیب عصبی  
تروماهای دیگر  
فیبرودیس‌پلازی استخوانی شونده پیشرونده

می‌شود. این بیماری به دلیل جهش‌های غیرفعال‌کننده در ژن‌های *EXT1* و *EXT2* رخ می‌دهد؛ محصولات این ژن‌ها در حالت طبیعی پردازش پروتئین‌های اسکلت سلولی کندروسیت را تنظیم می‌کنند. محصولات ژن *EXT* احتمالاً به‌صورت سرکوبگرهای توموری عمل می‌کنند، و لذا جهش‌های از بین برنده عملکرد این ژن سبب تکثیر غیرطبیعی غضروف صفحه رشد می‌شوند. ضایعات منفرد یا متعدد در متافیز استخوان‌های دراز قرار دارند. هرچند که این ضایعات معمولاً بدون علامت‌اند، ممکن است در عملکرد مفصل یا تاندون اختلال ایجاد کنند یا اعصاب محیطی را تحت فشار قرار دهند. رشد این ضایعات با توقف رشد، متوقف می‌شود ولی ممکن است در حین حاملگی عود کنند. خطر اندکی از نظر تبدیل به بدخیمی به صورت کندروسارکوم وجود دارد.

## کلسیفیکاسیون و استخوانی شدن خارج اسکلتی (نابه‌جا)

رسوب بلورهای فسفات کلسیم (کلسیفیکاسیون) یا تشکیل استخوان حقیقی (استخوانی شدن یا *ossification*) در بافت نرم غیراستخوانی ممکن است با یکی از این سه مکانیسم رخ دهد: (۱) کلسیفیکاسیون متاساتیک به دلیل بیشتر از حد طبیعی بودن حاصل‌ضرب غلظت‌های کلسیم و فسفات موجود در مایع خارج سلولی، (۲) کلسیفیکاسیون دیستروفیک به دلیل رسوب مواد معدنی در بافت دچار اختلال متابولیک یا بافت مرده، علی‌رغم طبیعی بودن سطوح سرمی کلسیم و فسفات؛ و (۳) استخوانی شدن نابه‌جا، یا تشکیل استخوان حقیقی. اختلالاتی که ممکن است کلسیفیکاسیون یا استخوانی شدن خارج اسکلتی ایجاد کنند در جدول ۴۲۶c-۲ فهرست شده‌اند.

## کلسیفیکاسیون متاساتیک

کلسیفیکاسیون بافت نرم ممکن است به‌صورت عارضه‌ای از بیماری‌های همراه با هیپرکلسیمی قابل ملاحظه، هیپرفسفاتی، و یا هر دوی آنها رخ دهد. به علاوه تجویز ویتامین D و فسفات یا تجویز کلسیم در حضور هیپرفسفاتی خفیف نظیر آنچه که در حین همودیالیز رخ می‌دهد می‌تواند

کلسیفیکاسیون نابه‌جا ایجاد کند. اگر حاصل‌ضرب غلظت‌های سرمی کلسیم و فسفات بیشتر از ۷۵ باشد، رسوب فسفات کلسیم می‌تواند در هر اختلالی رخ دهد. رسوب اولیه فسفات کلسیم به شکل بلورهای کوچک و نامنظمی است که سپس

به بلورهای سازمان یافته هیدروکسی آپاتیت تبدیل می‌شوند. کلسیفیکاسیون‌هایی که در حالت‌های هیپرکلسیمیک با فسفات طبیعی یا پایین رخ می‌دهند تمایل به درگیری کلیه، ریه، و مخاط معده دارند. هیپر فسفاتمی با کلسیم طبیعی یا پایین سرم می‌تواند سبب پیشبرد کلسیفیکاسیون بافت نرم شود که در این حالت تمایل به درگیری کلیه و شریان‌ها وجود دارد. اختلالات کلسیم و فسفات در نارسایی کلیه و همودیالیز از علل شایع کلسیفیکاسیون بافت نرم (متاستاتیک) به شمار می‌روند.

### کلسینوز توموری<sup>۱</sup>

این بیماری، یک اختلال ژنتیکی نادر است که با توده‌های کلسیفیکاسیون متاستاتیک در بافت‌های نرم اطراف مفاصل بزرگ مشخص می‌شود و شایع‌ترین این مفاصل شامل شانه، هیپ، و مچ پا هستند. تفاوت کلسینوز توموری با سایر اختلالات آن است که توده‌های اطراف مفصلی حاوی بلورهای هیدروکسی آپاتیت یا کمپلکس‌های بی‌شکل فسفات کلسیم هستند، درحالی‌که در فیبرودیسپلازی استخوانی‌شونده پیش‌رونده (که بعداً شرح داده می‌شود)، استخوان حقیقی در بافت‌های نرم تشکیل می‌شود. تقریباً یک‌سوم موارد کلسینوز توموری به‌صورت خانوادگی رخ می‌دهند و هر دو شکل اتوزوم مغلوب و اتوزوم غالب برای توارث آن گزارش شده است. این بیماری همچنین با یک ناهنجاری رویش دندان با بروز متغیر همراه است که با ریشه‌های بولبی کوتاه، کلسیفیکاسیون پولپ، و رسوب ریشه‌ای دنتین به‌صورت ماریچی مشخص می‌شود. به نظر می‌رسد نقص اولیه مسئول کلسیفیکاسیون متاستاتیک، هیپر فسفاتمی باشد که به دلیل افزایش ظرفیت لوله‌های کلیوی در بازجذب فسفات پالایش شده رخ می‌دهد. کلسیفیکاسیون خودبخودی بافت نرم با افزایش فسفات سرم در ارتباط است، چون حتی اگر غلظت کلسیم سرم طبیعی باشد، حاصل ضرب آنها ممکن است بیشتر از ۷۵ شود.

همه بیمارانی که از آمریکای شمالی گزارش شده‌اند از سیاهپوستان (آفریقایی‌های) آمریکا بوده‌اند. این بیماری معمولاً در دوران کودکی تظاهر می‌کند و در تمام طول عمر ادامه می‌یابد. توده‌های کلسیفیه نوعاً بدون درد هستند و با سرعت‌های متغیری رشد می‌کنند و گاه بزرگ و حجیم

می‌شوند. این توده‌ها اغلب در نزدیکی مفاصل بزرگ قرار دارند ولی به‌صورت خارج کپسولی باقی می‌مانند. معمولاً دامنه حرکت مفصل محدود نمی‌شود مگر اینکه توده‌ها خیلی بزرگ شده باشند. عوارض این حالت عبارت‌اند از: فشردگی شدن ساختمان‌های عصبی و زخم شدن پوست روی آنها همراه با خروج مایع گچی و خطر عفونت ثانویه. رسوبات کوچکی که در تصاویر استاندارد رادیوگرافی دیده نمی‌شوند، ممکن است با اسکن استخوان  $^{99m}\text{Tc}$  مشاهده شوند. شایع‌ترین یافته‌های آزمایشگاهی عبارت‌اند از: هیپر فسفاتمی و افزایش سطح سرمی  $10^{-1}$  دی‌هیدروکسی ویتامین D. سطوح سرمی کلسیم، هورمون پاراتیروئید، و ALP معمولاً طبیعی هستند. عملکرد کلیه نیز معمولاً طبیعی است. دفع ادراری کلسیم و فسفات پایین است و تعادل کلسیم و فسفات مثبت است.

یک شکل اکتسابی از این بیماری ممکن است با سایر علل هیپر فسفاتمی نظیر هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه مرتبط با همودیالیز، هیپوپاراتیروئیدیسم، هیپوپاراتیروئیدیسم کاذب، و لیز حجیم سلولی متعاقب شیمی‌درمانی لوسمی رخ دهد. ترومای بافتی ناشی از حرکات مفصلی می‌تواند در ایجاد کلسیفیکاسیون اطراف مفصلی سهیم باشد. کلسیفیکاسیون‌های متاستاتیک همچنین در اختلالات همراه با هیپرکلسمی دیده می‌شوند، نظیر سارکوئیدوز، مسمومیت با ویتامین D، سندرم شیر قلیا، و هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه. با این حال در این اختلالات رسوب مواد معدنی در اندام‌های ناقل پروتون محتمل‌تر است، نظیر کلیه، ریه، و مخاط معده، که در آنها یک محیط قلیایی به‌وسیله پمپ پروتون ایجاد می‌شود.

### درمان کلسینوز توموری

موفقیت‌های درمانی با برداشت توده‌های کلسیفیه زیرجلدی از طریق جراحی حاصل شده است و اگر تمام بافت کلسیفیه از محل خارج شود تمایل به عود بیماری مشاهده نمی‌شود. کاهش فسفات سرم از طریق محدودیت درازمدت مصرف فسفر به‌صورت کاهش دریافت فسفر



پیشرونده<sup>۴</sup> است.

### فیبرودیس پلازی استخوانی شونده پیشرونده

این حالت که میوزیت استخوانی شونده پیشرونده نیز نامیده می‌شود، یک اختلال نادر اتوزوم غالب است که با بدشکلی‌های مادرزادی دست‌ها و پاها و دوره‌های تورم همراه با استخوانی شدن بافت نرم مشخص می‌شود. تشکیل استخوان نابه‌جا در فاسیاه‌ها، تاندون‌ها، لیگامان‌ها، و بافت همبند داخل عضلات ارادی رخ می‌دهد. سفتی لاستیک مانند و حساسیت در لمس که گاه در اثر تروما آشکار می‌شود، در بافت نرم رخ می‌دهد و به تدریج کلسیفیه می‌شود. در نهایت، استخوان نابه‌جا در این محل‌های ترومای بافت نرم تشکیل می‌شود. عوارض ناشی از استخوان نابه‌جا سبب اختلال در عملکرد و حرکات طبیعی عضله و سایر بافت‌های نرم می‌شود. مرگومیر معمولاً مرتبط با بیماری محدودکننده ریه<sup>۵</sup> است که به دلیل اختلال در اتساع قفسه سینه رخ می‌دهد. بررسی‌های آزمایشگاهی ارزش خاصی ندارند.

هیچ درمان طبی مؤثری وجود ندارد. بیس فسفونات‌ها، گلوکوکورتیکوئیدها، و رژیم غذایی با کلسیم پایین، در توقف پیشرفت استخوانی شدن تا حدود زیادی بی‌اثر بوده‌اند. خارج کردن استخوان نابه‌جا از طریق جراحی توصیه نمی‌شود، چرا که ترومای جراحی می‌تواند تشکیل نواحی جدید استخوان نابه‌جا را تسریع کند. عوارض دندانپزشکی نظیر فک منجمد<sup>۶</sup> ممکن است به دنبال تزریق بی‌حس‌کننده‌های موضعی رخ دهد. بنابراین قبل از اینکه بتوان نواحی اولیه استخوانی شدن بافت نرم را به وسیله رادیوگرافی استاندارد تشخیص داد، باید با تصویربرداری از فک به وسیله اسکن CT این نواحی را ردیابی کرد.

در رژیم غذایی به تنهایی یا همراه با عوامل خوراکی اتصال به فسفات امکان‌پذیر است. ممکن است مصرف استازولامید که یک داروی فسفاتوریک است مفید باشد. تجارب محدود درباره کاربرد اثر فسفاتوریک کلسی‌تونین، آزمایشات بیشتری را طلب می‌کند.

### کلسیفیکاسیون دیستروفیک

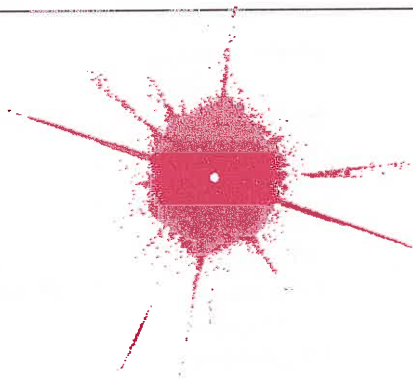
کلسیفیکاسیون متعاقب تروما ممکن است در حالی رخ دهد که سطح کلسیم و فسفات سرم طبیعی است و حاصل ضرب حلالیت یونی نیز طبیعی می‌باشد. مواد معدنی رسوب یافته یا به شکل فسفات کلسیم بی‌شکل (آمورف) و یا به صورت بلورهای هیدروکسی آپاتیت هستند. کلسیفیکاسیون بافت نرم که به صورت عارضه اختلالات بافت همبندی نظیر اسکرودرما، درماتومیوزیت، و لوپوس اریتماتوی سیستمیک رخ می‌دهد ممکن است نواحی خاصی از پوست یا بافت زیرجلدی عمیق‌تر را درگیر کند که به آن کلسینوز پیراهونی<sup>۱</sup> گفته می‌شود. رسوب مواد معدنی در مکان‌های عمیق‌تر آسیب بافتی نظیر جایگاه‌های اطراف مفصلی را کلسینوز فراگیر<sup>۲</sup> می‌گویند.

### استخوانی شدن نابه‌جا

تشکیل استخوان حقیقی خارج اسکلتی که در نواحی فاشییت و متعاقب جراحی، تروما، سوختگی، یا آسیب عصبی شروع می‌شود را اصطلاحاً میوزیت استخوانی شونده<sup>۳</sup> می‌نامند. این استخوان به صورت لاملار (تیغه‌ای) یا تراپیکولی سازمان می‌یابد و بازآرایی فعال و طبیعی به وسیله استئوبلاست‌ها و استئوکلاست‌ها در آن انجام می‌شود. سیستم‌های هاورسی تکامل یافته و عناصر مغز استخوان نیز ممکن است وجود داشته باشند. علت دیگر تشکیل استخوان نابه‌جا یک اختلال ارثی موسوم به فیبرودیس پلازی استخوانی شونده

- 1- calcinosis circumscripta      2- calcinosis universalis
- 3- myositis ossificans
- 4- fibrodysplasia ossificans progressiva
- 5- restrictive lung disease      6- frozen jaw

## نمایه



الگوریتم ارزیابی، ۱۶	ویژگی، ۱۰۲	آبتالیپوروثینمی، ۴۶۶
پاتوفیزیولوژی، ۱۳	آکرومگالی فامیلی، ۹۳	آپلازی جلدی، ۱۶۲
اختلال ارگاسم، ۲۳	آکلازی دیافیزی، ۶۱۳	آپولکسی هیپوفیز، ۷۴
اختلال برانگیختگی جنسی، ۲۳	آکندرو دیس پلازی، ۶۱۳	آپولیپوپروتئین، ۴۴۹
اختلال درد جنسی، ۲۳	آکوپورین ۲، ۱۱۴	آپو B-100، ۴۵۲، ۴۶۶
اختلال عملکرد جنسی مونث، ۲۱	آلبومین، ۵۳	آپو B-48، ۴۵۱، ۴۶۶
اختلال عملکرد قاعدگی، ۳۱	آلپروستادیل، ۲۰	آدنوم توکسیک، ۱۷۵
تشخیص، ۳۲	آلندرونات، ۶۰۵	آدنومهای هیپوفیزی فاقد عملکرد و مولد
ادم مغزی، ۴۰۸، ۴۱۳	آلومینیوم	گنادوتروپین، ۱۱۰
از تیمایب، ۴۳۲، ۴۷۸	مسمومیت، ۵۴۵	اتیولوژی، ۱۱۰
اساس ژنتیکی، ۱۷۸	آلومینیوم هیدروکساید، ۱۵۲	ارزیابی‌های آزمایشگاهی، ۱۱۰
اسپیرونولاکتون، ۳۱، ۳۶	آمنوره، ۳۱، ۳۳	تشخیص، ۱۱۰
استئوپلاست، ۴۹۳	الگوریتم ارزیابی، ۳۵	تظاهرات، ۱۱۰
استئوپروتئین، ۵۷۱، ۵۹۹	آمنوره ثانویه، ۳۲	درمان، ۱۱۲
استئوپوئیکلوز، ۶۰۹	آمیلین، ۳۹۶، ۵۲۳	میزان شیوع، ۱۱۰
استئودیستروفی ارثی آلبرایت، ۵۵۹	آمینوگلوتمید، ۱۰۹	آدنوم هیپوفیز، ۸۵
استئودیستروفی کلیوی، ۵۴۴	آمینوگلیکوزید، ۵۰۷	آدنوم هیپوفیزی ترشح‌کننده TSH، ۱۶۴
استئوکلسین، ۶۰۳	آمبودارون، ۱۵۲، ۱۶۵، ۱۶۷، ۱۶۹	آدیونکتین، ۳۷۸
استئوکندرو دیس پلازی، ۶۱۳	آناژن، ۲۴	آرتریت روماتوئید، ۵۶۷
استئوکندروماتوز، ۶۱۳	آندروژن، ۲۰	آرژنین، ۷۵
استئومالاسی محوری، ۶۱۰	آندروستن دیون، ۲۶	آژنزی مولری، ۳۳
استاتین، ۴۷۷	آندومتريوز، ۳۸	آسپیرین، ۱۶۷، ۴۰۰، ۴۲۴
استافیلوکک طلایی، ۳۳۵	آنسفالوپاتی هاشیموتو، ۱۴۹	آکانتوز نیگریکانس، ۴۳۶
استخوان، ۴۹۲	آپی نفرین، ۵۵، ۴۴۰	آکانتوزیس نیگریکانس، ۳۷۹
استخوانی شدن نابه‌جا، ۶۱۶	اتومیدات، ۱۰۹	آکروپاتی تیروئیدی، ۱۵۸
استرادیول، ۳۲	اتی‌درونات، ۵۴۹	آکرومگالی، ۱۰۰، ۱۱۳
استروژن، ۵۷۳، ۵۸۵	اتیدرونات، ۵۹۱، ۶۰۵	اتیولوژی، ۱۰۰
استروما آواری، ۱۶۴	اتینیل استرادیول، ۳۰، ۵۸۶	ارزیابی آزمایشگاهی، ۱۰۲
استرونیسم رانلات، ۵۹۶	اثر جاد باز دو، ۱۶۹، ۱۷۴	تشخیص، ۱۰۱
استواستات، ۴۱۲	اثر ولف چایکوف، ۱۳۶، ۱۶۳، ۱۶۹	تظاهرات، ۱۰۱
استون، ۴۱۲	اختلالات نعوظ، ۱۲	درمان، ۱۰۴
اسکلرادم، ۴۳۶	اختلالات نعوظ	ژیگانتیسم، ۱۰۱
اسکن تیروئید، ۱۴۳	ایپیدمیولوژی، ۱۲	

اسید نیکوتینیک، ۴۷۴	رادیوگرافی، ۶۰۷	بولوز دیابتی، ۴۲۵
اسیدوز توبولی کلیوی نوع IV، ۴۲۵	ژنتیک، ۶۰۶	بیس فسفونات، ۵۴۹، ۵۴۹
اسیدوز هیپرکلرمیک، ۴۱۲	سبب شناسی، ۶۰۶	بی گوانید، ۳۹۷
اسیدهای چرب امگا-۳، ۴۷۳	یافته‌های آزمایشگاهی، ۶۰۷	بیماری آدیسون، ۴۴۳، ۴۲
اشربشیا کلی، ۴۳۵	اوستئوپروز، ۴۷، ۵۶۵	بیماری التهابی لگن، ۳۷
افتالموپاتی، ۱۶۳	اپیدمیولوژی، ۵۶۵	بیماری اولیر، ۶۱۳
افتالموپاتی گریوز، ۱۵۶	پاتوفیزیولوژی، ۵۶۷	بیماری پاژه، ۴۹۶، ۵۰۳، ۵۹۹
افتالموپاتی همراه با بیماری تیروئید، ۱۵۶	تعریف، ۵۶۵	اپیدمیولوژی، ۵۹۹
افلورنیتین، ۳۱	اوستئوپروز ناشی از گلوکوکورتیکوئید، ۵۹۷	پاتوفیزیولوژی، ۶۰۰
اکثریت، ۴۲۹، ۵۳	ارزیابی بیمار، ۵۹۸	تشخیص، ۶۰۲
اکثریت استات، ۱۰۳	پاتوفیزیولوژی، ۵۹۸	تظاهرات بالینی، ۶۰۱
اکسی توسین، ۱۱۵	پیش گیری، ۵۹۸	سبب شناسی، ۵۹۹
اکسید نیتریک، ۲۲، ۱۰	اوستئوسیت، ۴۹۲	بیماری تانزیر، ۴۷۰
اگز ناتاید، ۴۰۰	اوستئوکلاست، ۴۹۶، ۴۹۴، ۴۹۶	بیماری چشم ماهی، ۴۷۰
اگزوکرین، ۴۲	اوستئوکلستین، ۴۹۶	بیماری فون هیلل لیندو، ۲۳۳
الکل، ۴۴۳	اوستئومالاسی، ۵۱۵	بیماری کاموراتی انگلن، ۶۰۸
الندرونات، ۵۸۹	اوستئومالاسی ناشی از تومور، ۵۰۱	بیماری گریوز، ۴۷، ۱۵۴
انتقال معکوس کلسترول، ۴۵۲	اوستئیت فیبروزا کیستیک، ۵۳۰	اپیدمیولوژی، ۱۵۴
اندازه گیری توده استخوانی، ۵۷۵	اوستئیت فیبروزه بعد از پاراتیروئیدکتومی، ۵۶۳	پاتوژن، ۱۵۴
اندوتلین-۱، ۱۰	اوکتیل فنل، ۵۱	تظاهرات بالینی، ۱۵۵
اندوکرین، ۴۲	اولیگوآموره، ۳۲	بیماری مرحله نهایی کلیوی، ۴۲۰
انزال، ۱۲	ایباندرونات، ۵۹۱، ۵۸۹	بیماری وان بوخم، ۶۰۸
انزال برگشتی، ۱۲	ایوپروفن، ۳۹	بیماری هاشیموتو، ۱۴۵
انزال زودرس، ۱۲	ایپودیت، ۱۶۳	بیماری هند شولر کریستین، ۹۰
انسولین، ۴۹، ۵۲، ۵۴، ۷۵	ایسکیوکارونوس، ۱۲	بیماری Jansen's، ۵۳۷
اختلال، ۳۷۸	ایکوزاپنتانوتیک اسید، ۴۷۴	بیوپسی استخوان، ۵۷۹
اینکرتین، ۳۷۲	اینترفرون، ۶۰۷	پاراسلین-1، ۴۹۹
بیوسنتز، ۳۷۱	اینترفرون گاما، ۳۷۴	پارافیبرومین، ۵۲۹
ترشح، ۳۷۱	اینترلوکین ۱، ۵۳۹	پاراگانگلیوم، ۲۲۵
سندرمهای مقاوم، ۳۷۹	اینترلوکین ۶، ۵۶۹، ۶۰۱	پارامیکسوویروس، ۶۰۰
عملکرد، ۳۷۲	اینترلوکین 1، ۳۷۴	پاکی درموپریوستوز، ۶۱۲
انسولین اسپارت، ۳۹۲، ۳۹۵	اینکرتین، ۳۷۲، ۴۰۰	پامی درونات، ۵۴۹
انسولین دتمیر، ۳۹۳	اینهیبین A، ۳۲	پانکراتیت حاد، ۵۵۲
انسولین طویل الاثر، ۳۹۳	اینهیبین B، ۳۲	پپتید روده‌ای وازواکتیو، ۴۳
انسولین کوتاه اثر، ۳۹۲، ۴۱۱	ایوپانوتیک اسید، ۱۶۳	پپتید 1 شبه گلوکاگن، ۳۷۲
انسولین گلارژین، ۳۹۲	باربیتورات، ۵۱۴، ۵۱۷	پپتید مرتبط با هورمون پاراتیروئید، ۴۹۵
انسولین گلولیزین، ۳۹۲	بازارابی استخوان، ۵۷۰	پپتید مشابه هورمون پاراتیروئید، ۵۱۷
انسولین لیسپرو، ۳۹۲، ۳۹۵	بتا اندورفین، ۶۸	پپتید C، ۳۷۱، ۳۸۳، ۴۴۷
انسولینوما، ۴۴۵	بتا لیپو تروپین، ۶۸	پپتید وازواکتیو روده‌ای، ۶۵
انسیدنتالومها، ۸۵	بتا هیدروکسی بوتیرات، ۴۱۰	پپتیدهای آزادکننده هورمون رشد، ۷۵
انکندروماتوز، ۶۱۳	بحران تیروتوکسیک، ۱۶۳	پدیده «قطع ساقه هیپوفیز»، ۸۴
اوستئواسکلروز مرتبط با هیپاتیت C، ۶۰۹	برنامه پیش گیری از دیابت، ۳۷۹	پارامیلناتید، ۳۹۶
اوستئوبلاست، ۴۹۲، ۴۹۶	بروموکریپتین، ۹۸، ۹۹، ۱۰۵	پردنیزون، ۳۰، ۱۶۷
اوستئوپتروز، ۶۰۶	بن بست راتکه، ۶۳	پروانسولین، ۵۲
تظاهرات بالینی، ۶۰۶	بولبوکا ورنوس، ۱۲	پرواویپوملانوکورتین، ۵۲

تیروئیدیت ناشی از دارو، ۱۶۷	تاموکسیفن، ۵۲، ۵۸۸	پروپرانولول، ۱۶۱، ۱۶۳
تیروئیدیت ویروسی، ۱۶۵	تاموکسیفن، ۱۶۸	پروپیل تیواوراسیل، ۱۶۰، ۱۶۲
تیروئیدیت هاشیموتو، ۱۶۷، ۱۸۵	تتراسایکلین، ۵۷۹	پروپیل تیواوراسیل، ۱۶۳
تیروتروپ، ۹۱	تراتومها، ۹۱	پروپیل تیواوراسیل، ۱۶۰
تیروتوکسیکوز، ۱۵۴	تروگلیتازون، ۴۰۲	پروتولیز، ۴۲۷
ارزیابی، ۱۵۹	تریاد ویل، ۴۳۶	پروتئین اختصاصی متصل شونده به کلسیم، ۴۹۹
ارزیابی آزمایشگاهی، ۱۵۸	تری پاراتید، ۵۷۹	پروتئین سازگارکننده LDLR، ۴۶۳
تشخیص افتراقی، ۱۵۸	تریلوستان، ۱۰۹	پروتئین کیناز C، ۴۲۲
سیر بالینی، ۱۵۸	تری یدوتیرونین، ۱۳۱	پروتئین لوب بینابینی شبیه به کورتیکوتروپین، ۶۸
تیروتوکسیکوز آپاتتیک، ۱۵۵	تست تحریری گلوکاگون، ۲۲۸	پروتئین مشابه هورمون پاراتیروئید، ۵۲۱
تیروتوکسیکوز جنینی، ۱۶۲	تست جذب رزینی T3، ۱۴۲	پروتئین های G، ۵۵
تیروتوکسیکوز ساختگی، ۱۴۳، ۱۶۴	تست مهارتی دگزامتازون آندروژن، ۲۹	پروتئین G، ۹۲، ۱۱۴، ۵۱۷
تیروتوکسیکوز نوزادی، ۱۶۲	تستوسترون، ۱۰، ۲۴، ۲۶، ۵۲	پروتئین، ۳۹۳
تیروکسین، ۱۳۱	تستهای تحریری، ۴۹	پروسترون، ۳۲
تیلودرونات، ۶۰۵	تستهای مهارتی، ۴۹	پروستین، ۵۸۷
جذب سنجی با اشعه X دارای انرژی دوگانه، ۵۷۵	تشنگی، ۱۱۴	پروستاگلاندین E1، ۲۰
جذب سنجی با اشعه X دارای انرژی منفرد، ۵۷۵	تغذیه کامل وریدی، ۴۱۷	پروگلوکاگن، ۵۲
جسم اولتیمویرانشیال، ۱۳۱	تلوژن، ۲۴	پرولاکتین، ۱۴، ۳۴، ۶۲، ۷۶، ۱۴۹
چاقی، ۴۷	تنظیم اتوکراین، ۶۰	ترشح، ۶۵
چرخه قاعدگی، ۶۱	تنظیم پاراکرین، ۶۰	سنتز، ۶۴
چرخه های شبانه روزی، ۶۱	تورولوپسیس گلابراتا، ۴۳۵	عملکرد، ۶۵
حاملگی نابجا، ۳۷	توکسیکوز T3، ۱۵۸	پرولاکتینوم، ۹۷
خونریزی اختلال عملکردی رحم، ۳۲	تولید مثل، ۵۹	اتیولوژی، ۹۷
داکاربازین، ۲۳۰	تومورهای غیر سلول بتا، ۴۴۴	تدابیر درمان، ۹۸
درد لگنی، ۳۶	تومورهای هیپوفیز	تشخیص، ۹۷
درد لگنی حاد، ۳۷	پاتوژن، ۹۱	تظاهرات، ۹۷
درد مزمن لگن، ۳۸	سندرمهای ژنتیکی همراه، ۹۳	شیوع، ۹۷
درماتو فیبروز لنتیکولر منتشر، ۶۰۹	تیبازولیدین دیون، ۴۰۲، ۴۰۵، ۴۰۶	پرومتریوم، ۳۶
درموپاتی تیروئیدی، ۱۵۷، ۱۶۴	تیبازید، ۵۴۳، ۵۶۴	پره آلبومین متصل شونده به تیروکسین، ۵۳
دروسپرینون، ۳۰	تیروئیدکتومی ساب توتال، ۱۶۲	پریایپسم، ۱۲
دسموپرسین، ۱۲۵	تیروئیدیت، ۱۶۵	پسودومونا آکروژینوزا، ۴۳۵
دگزامتازون، ۳۰، ۵۳	ارزیابی آزمایشگاهی، ۱۶۶	پگویزومانت، ۱۰۵
دوبامین، ۴۹، ۵۵	پاتوفیزیولوژی، ۱۶۶	پلی پپتید عروقی روده، ۲۲
دوکرون، ۱۶۵	تظاهرات بالینی، ۱۶۶	پلی دیپسی اولیه، ۱۱۶
دهیدروابی آندروسترون، ۲۴	تیروئیدیت آتروفیک، ۱۴۵	پلی دیپسی روانازد، ۱۱۶
دهیدروابی آندروسترون، ۲۶	تیروئیدیت پس از حاملگی، ۱۶۷	پلی دیپسی یاتروژنیک، ۱۱۶
دیابت برق آسا، ۳۶۶	تیروئیدیت تحت حاد، ۱۶۴، ۱۶۶	پلی رادیکولوپاتی دیابتی، ۴۲۷
دیابت بی مزه، ۱۱۵	تیروئیدیت تحت حاد، ۱۶۵	پلیکامایسین، ۵۵۰
اتیولوژی، ۱۱۶	تیروئیدیت تخریبی، ۱۶۴	پلی نوروپاتی، ۴۲۷
پاتوفیزیولوژی، ۱۱۸	تیروئیدیت خاموش، ۱۶۷	پنتامیدین، ۵۰۷
تشخیص افتراقی، ۱۱۹	تیروئیدیت ریدل، ۱۶۸	پنی سیلامین، ۴۱۰
خصوصیات بالینی، ۱۱۵	تیروئیدیت گرانولوماتو، ۱۶۵	پیکنودیس استوز، ۶۰۷
دیابت بی مزه حاملگی، ۱۱۶	تیروئیدیت گواتری، ۱۴۵	تادالافیل، ۱۲، ۱۷
	تیروئیدیت مزمن، ۱۶۷	تاکرولیموس، ۵۷۴



- ریکتز وابسته به ویتامین D نوع I، ۵۵۹  
 زولدرونیک اسید، ۵۹۱  
 زولندرونات، ۵۴۹  
 زین خالی، ۷۴  
 ژرمینومها، ۹۱  
 ژمفیبروزیل، ۴۷۷  
 ژنیکوماستی، ۴۸  
 سارکوکئیدوز، ۶۱۵، ۵۴۱  
 سالسلات، ۱۳۷  
 سالیسیلات، ۱۳۷، ۱۴۲  
 ساندوستاتین، ۱۰۴  
 سدیم ایپودات، ۱۷۰  
 سرخک، ۶۰۰  
 سرین کیناز، ۵۶  
 سکرترین، ۴۳  
 سلول های بتا، ۳۷۵  
 سلول های مدولری C، ۱۳۱  
 سلول Oat، ۵۳۹  
 سندرم T3 کاهش یافته، ۱۶۸  
 سندرم آشرمن، ۳۳  
 سندرم بارت، ۵۵۵، ۵۰۷  
 سندرم بوشکه اولندورف، ۶۰۹  
 سندرم پاراگانگلیوم، ۲۳۴  
 سندرم پالیستر هال، ۹۱  
 سندرم پرادر ویلی، ۷۲  
 سندرم پندر، ۱۳۴  
 سندرم تخمدان پلی کیستیک، ۴۷، ۳۷۹  
 سندرم ترنر، ۴۸، ۳۵  
 سندرم تونل کارپ، ۱۴۹  
 سندرم جیتلن، ۵۰۷  
 سندرم دی ژرژ، ۵۵۳  
 سندرم زولینگر الیسون، ۵۲۶  
 سندرم شیر قلیا، ۴۹۹  
 سندرم شیر قلیا، ۶۱۵، ۵۴۵  
 سندرم عدم حساسیت به آندروژن، ۳۳  
 سندرم فون هیل - لیندن، ۲۳۰  
 سندرم کارنی، ۹۳  
 سندرم کالمن، ۷۲  
 سندرم کلاین فلتز، ۴۸  
 سندرم کوشینگ، ۱۰۵، ۲۲۹، ۵۷۸  
 اتیولوژی، ۱۰۵  
 ارزیابی آزمایشگاهی، ۱۰۶  
 تدابیر درمانی، ۱۰۹  
 تشخیص، ۱۰۶  
 تظاهرات، ۱۰۶
- نشانه‌های ایمونولوژیک، ۳۷۵  
 دیابت شیرین نوع 2، ۴۷، ۳۶۵، ۳۷۵  
 پاتوفیزیولوژی، ۳۷۶  
 پیشگیری، ۳۷۹  
 ژنتیکی، ۳۷۶  
 ناهنجاری های متابولیک، ۳۷۷  
 دیابت شیرین نوع 2 مستعدکتوز، ۳۸۲  
 دیابت شیرین وابسته به انسولین، ۳۶۵  
 دیدیناز، ۱۲۸  
 دیس بتالیپوپروتئینمی خانوادگی، ۴۵۷  
 دیس بتا لیپوپروتئینمی خانوادگی (هیپرلیپوپروتئینمی نوع III)، ۴۶۴  
 دیس پلازی دیافیزی پیشرونده، ۶۰۸  
 دیس پلازی سیتو اپتیک، ۷۱  
 دیس پلازی فیبری، ۶۱۱  
 تظاهر بالینی، ۶۱۱  
 یافته های رادیوگرافی، ۶۱۲  
 دیس پلازی کلیدوکراتیال، ۴۹۴  
 دیس پلازی هیپوفیز، ۷۱  
 دیس ژرمینومها، ۹۱  
 دیس کندروپلازی، ۶۱۳  
 دیس لیپیدی، ۴۳۱  
 دیس منوره، ۳۸  
 دیس منوره اولیه، ۳۸  
 دیس منوره ثانویه، ۳۸  
 دیورز آبکی، ۱۱۴  
 دی هیدروتستوسترون، ۵۲، ۲۶  
 ۱، ۲۵، دی هیدروکسی ویتامین D، ۴۹۴، ۵۱۰  
 راشی تیسم، ۵۱۵  
 راشی تیسم کمبود کاذب ویتامین D، ۵۱۴  
 راشی تیسم هیپوفسفاتمیک اتوزوم غالب، ۵۰۱  
 رالوکسی فن، ۵۸۸، ۵۷۹  
 ریتنوبلاستوم، ۴۳  
 ریتنوپاتی پرولیفراتیو، ۴۲۰  
 ریتنوپاتی پرولیفراتیو دیابتی، ۴۲۲  
 ریتنوپاتی غیر پرولیفراتیو، ۴۲۰  
 رزواترول، ۵۱  
 رزین، ۴۷۸  
 رژیم های انسولینی، ۳۹۴  
 ریپاگلینید، ۴۰۰  
 ریسدرونات، ۶۰۵، ۵۸۹  
 ریفاپیسین، ۱۵۲  
 ریفاپین، ۵۱۴  
 ریکتز کاذب مقاوم به ویتامین D، ۵۵۹  
 ریکتز نوع II وابسته به ویتامین D، ۵۵۹
- دیابت بی مزه دیپسوزیک، ۱۱۶  
 دیابت بی مزه مرکزی، ۱۱۶  
 دیابت بی مزه نفروژنیک، ۱۱۶  
 دیابت بی مزه نوروهیپوفیزی، ۱۱۶  
 دیابت بی مزه هیپوفیزی، ۱۱۶  
 دیابت جوانان با شروع در دوران بلوغ، ۳۶۶  
 دیابت خودایمنی نهفته بزرگسالان، ۳۸۲  
 دیابت شیرین، ۳۶۴  
 آموزش بیمار، ۳۸۴  
 اختلال عملکرد اداری تناسلی، ۴۲۹  
 اختلال عملکرد دگوارشی، ۴۲۹  
 ارزیابی آزمایشگاهی، ۳۸۳  
 باروری، ۴۱۷  
 بیماریابی، ۳۶۹  
 بیماریزایی، ۳۷۲  
 تشخیص، ۳۶۸  
 تظاهرات پوستی، ۴۳۵  
 ریتنوپاتی دیابتی پرولیفراتیو، ۴۲۳  
 ریتنوپاتی دیابتی غیر پرولیفراتیو، ۴۲۲  
 شکلهای تعریف شده ژنتیکی و تک‌ژنی، ۳۸۰  
 شیوع، ۳۶۷  
 طبقه بندی، ۳۸۲، ۳۶۴  
 عفونتها، ۴۳۵  
 عوارض اندام تحتانی، ۴۳۲  
 عوارض چشمی، ۴۲۲  
 عوارض درمان، ۴۰۷  
 عوارض قلبی عروقی، ۴۳۰  
 عوارض کلیوی، ۴۲۴  
 مرگ و میر، ۴۳۰  
 مکانیسم بروز عوارض، ۴۲۱  
 نوروپاتی، ۴۲۷  
 ورزش، ۳۸۷  
 وضعیت تغذیه، ۳۸۶  
 همه گیر شناسی، ۳۶۶  
 دیابت شیرین حاملگی، ۳۶۶  
 دیابت شیرین غیر وابسته به انسولین، ۳۶۵  
 دیابت شیرین لیپودستروفیک، ۴۱۸  
 دیابت شیرین نوع I، ۳۶۵، ۳۷۲  
 الگوی زمانی بروز، ۳۷۳  
 پاتوفیزیولوژی، ۳۷۴  
 پیشگیری، ۳۷۵  
 دوره «ماه غسل»، ۳۷۳  
 عوامل محیطی، ۳۷۵  
 ملاحظات ژنتیکی، ۳۷۳

فنی تونین، ۲۶، ۱۴۲، ۱۵۲، ۵۱۴، ۵۱۷	طوفان تیروئیدی، ۱۶۳	میزان شیوع، ۱۰۵
فیبراتها، ۳۷۳	عامل رشد شبه انسولینی ۱، ۵۶۹	سندرم لارون، ۷۷
فیبرودیس پلازی استخوانی شونده پیشرونده، ۶۱۶	عامل فعال کننده استوکلاست، ۵۳۹	سندرم مافوچی، ۶۱۳
فیبروز غیر مؤثر استخوانی، ۶۱۰	عدم حساسیت به هورمون رشد، ۷۷	سندرم متابولیک، ۳۷۹
فیناستراید، ۳۱	عروق هیپوتالاموس هیپوفیز، ۶۴	سندرم مقاومت به آندروژن، ۳۴
کابرگولین، ۹۸، ۱۰۵	علامت پمبرتن، ۱۴۱	سندرم مقاومت به انسولین، ۳۷۹
کاپتوپریل، ۴۱۰	علامت پمبرتون، ۱۷۲	سندرم مک کیون آلبرایت، ۹۳، ۶۱۱
کاتازن، ۲۴	علامت تروسو، ۵۵۲	سندرم مک کیون آلبرایت، ۱۷۵
کاتپسین K، ۴۹۵	علامت شوستوک، ۵۵۲	سندرم Burnett's، ۵۴۵
کاتکولامین، ۲۲۶، ۲۲۸، ۴۱۵	غده تیروئید، ۱۳۰	سندرم نلسون، ۱۱۰
کارآزمایی کنترل دیابت و عوارض آن، ۴۱۹	آزمایشات، ۱۴۳	سندرم ولوکاردیوفاسیال، ۵۵۳
کاربامازپین، ۱۴۲، ۱۵۲	آنانومی، ۱۳۰	سندرم ویلیامز، ۵۴۲
کاربامازول، ۱۶۰، ۱۶۲	تکامل، ۱۳۰	سندرم های پاراگانگلیوما، ۲۳۱
کارسینوم تیروئید، ۱۷۷	فتوکروموسیتوم، ۲۲۵	سندرم های کیلومیکرونی خانوادگی، ۴۵۷
کارسینوم سلول کوچک، ۵۳۹	آزمایش بیوشیمیایی، ۲۲۷	سندرمهای MEN ۴۳
کارسینوم مدولری تیروئید، ۱۸۶	بدخیم، ۲۲۹	سندرم هیپرپاراتیروئیدی تومور فک، ۵۲۷
کارسینومهای رویانی، ۹۱	پاتوژن، ۲۲۶	سندرم هیپوترمی دوره ای، ۸۹
کاندیدا، ۴۳۵	تشخیص، ۲۲۷	سندرم یوتیروئید بیمار، ۱۶۸
کانسر آنایلاستیک تیروئید، ۱۸۵	تشخیص های افتراقی، ۲۲۹	سندرم HPT-JT، ۵۲۹
کانسر پاپیلری تیروئید، ۱۸۲	تصویربرداری تشخیصی، ۲۲۸	سندرم Kearns-Sayre، ۵۵۴
کانسر تیروئید خوب تمایز یافته، ۱۸۲	تظاهرات، ۲۲۷	سندرم Kenney-Caffey، ۵۵۴
کانسر فولیکولر تیروئید، ۱۸۲	حاملگی، ۲۳۰	سندرم MELAS، ۵۵۴
کتواسیدوز دیابتی، ۴۰۷	سبب شناسی، ۲۲۶	سندرم Sanjad-Sakati، ۵۵۴
اختلالات آزمایشگاهی، ۴۰۹	سندرم های همراه، ۲۳۰	سندرم T4 کاهش یافته، ۱۶۸
پاتوفیزیولوژی، ۴۰۸	همه گیرشناسی، ۲۲۶	سندرم Wermer's، ۵۲۶
تشخیص، ۴۰۹	فاکتور رشد اساسی فیبروبلاست، ۹۳	سندرم x، ۳۷۹
ویژگیهای بالینی، ۴۰۷	فاکتور رشد اندوتلیوم عروقی A، ۴۲۲	سنوایدیتیس الگانس، ۵۶
کتوپرفن، ۳۹	فاکتور رشد تغییر شکل دهنده بتا، ۴۲۲	سولفونیل اوره، ۳۸۰، ۴۲۱
کتوز، ۴۰۹	فاکتور رشد شبه انسولین، ۴۹۴	سوماتواستاتین، ۴۹، ۵۳، ۶۶
کتوکوتازول، ۱۰۹	فاکتور رشد مشتق از پلاکت، ۴۹۴	سوماتوتروپ، ۹۱
کتوکوتازول، ۴۰۰	فاکتور نکروز تومور آلفا، ۳۷۴	سونوگرافی تیروئید، ۱۴۴
کرانیوفارنژیوم، ۸۵، ۸۹	فاکتورهای رشد شبه انسولینی، ۶۷	سیپروترون استات، ۳۰
کرتینیسم، ۱۳۴	فاکتورهای رشد فیبروبلاست، ۴۹۴	سیپروهپتادین، ۱۰۹
کلستپیول، ۴۷۸	فروس سولفات، ۱۵۲	سیتواستروملی، ۴۶۳، ۴۵۷
کلستیرامین، ۱۵۲، ۴۷۸	فروتوز ۱، بیس فسفاتاز، ۴۰۹	سیس پلاتین، ۵۰۷
کیسولام، ۴۷۸	فروتوز ۲، فسفات، ۴۰۹	سیستم های هاورس، ۴۹۳
کلسی تربول، ۵۱۶، ۵۵۷، ۵۵۸، ۵۶۴	فسفات، ۴۹۲	سیستویاتی دیابتی، ۴۲۹
کلسی تونین، ۱۳۱، ۵۲۳، ۵۵۰، ۵۷۹، ۵۹۳، ۶۰۵	فسفر	سیکلوسپورین، ۵۰۷، ۵۷۴
کلسیفیکاسیون دیستروفیک، ۶۱۶	متابولیسم، ۴۹۹	سیکلوفسفامید، ۲۳۰
کلسیفیکاسیون متاستاتیک، ۶۱۴	فسفوفروتوکیناز، ۴۰۹	سیگار، ۵۷۵
کلسیفیکاسیون واستخوانی شدن خارج اسکلتی، ۶۱۴	فلوتامید، ۳۱	سیلدنافیل، ۱۲، ۱۷
کلسیم، ۵۵، ۱۵۲، ۴۹۲، ۵۷۲، ۵۸۳، ۶۱۰	فلودوکورتیزون، ۴۲۸	شاخص گلیسمیک، ۳۸۶
متابولیسم، ۴۹۷	فلورید، ۵۹۶	شکستگی اوستئوپروتیک، ۵۶۷
	فلوکوتازول، ۴۰۰	شیمی درمانی آوریو، ۲۳۰
	فتولا مین، ۲۲۸	5a ردوکتاز؟؟؟، ۲۶

گاستروپارزی، ۴۲۹	هومئوستاز، ۴۹۷
گاسترین، ۴۲	کلسیم تام سرم، ۴۹۷
گالاکتوره، ۹۶	کلسیم یونیزه، ۴۹۸
گانگلیوسیتومهای هیپوتالاموس، ۹۱	کلسینوز پیرامونی، ۶۱۶
گرانولوم حلقوی، ۲۳۶	کلسینوز توموری، ۶۱۵، ۵۰۶
گرلین، ۴۳، ۶۶	کلسینوز فراگیر، ۶۱۶
گزانتوم مخطط کف دستی، ۴۶۵	کلومیفن سترات، ۳۶
گزانتومهای پالمار، ۴۶۵	کلونیدین، ۴۲۹
گزانتومهای توبرواریتیو، ۴۶۵	کله سیستوکینین، ۴۳
گلایمپیراید، ۴۰۰	کمای میکزد دم، ۱۵۲
گلوبولین متصل شونده به تیروکسین، ۵۳	کمبود آپو A-V، ۴۵۸
گلوکاگن، ۴۱۵، ۵۲	کمبود خانوادگی آپولیپوپروتئین C-II، ۴۵۷
گلوکاگون، ۳۹۶، ۴۰۷	کمبود خانوادگی لیپاز کبدی، ۴۵۷
گلوکوکورتیکوئید، ۱۶۴، ۱۶۷، ۱۷۴، ۴۱۷، ۵۴۱، ۵۵۰، ۵۷۴	کمبود گنادوتروپین، ۸۲
گلوکونئوز کبدی، ۴۳۷	ارزیابی آزمایشگاهی، ۸۳
گلولیزین، ۳۹۵	تشخیص، ۸۲
گلیپیزاید، ۴۰۰	تظاهرات، ۸۲
گلیکوزنولیز کبدی، ۴۳۷	کمبود Apo A-V، ۴۵۷
گلیومهای اپتیک، ۹۱	کمبود ACTH، ۸۱
گلیومهای هیپوتالاموس، ۹۱	تشخیص، ۸۱
گنادوتروپ، ۹۱	تشخیص آزمایشگاهی، ۸۲
گنادوتروپین، ۶۹	تظاهرات، ۸۱
ترشح، ۶۹	کمبود لیپوپروتئین لیپاز، ۴۵۷
ستنژ، ۶۹	کمبود CETP، ۴۷۱
عملکرد، ۷۰	کمبود GH در افراد بالغ، ۷۹
گنادوتروپین جفتی انسانی، ۷۲	بررسیهای آزمایشگاهی، ۸۰
گوآتر، ۱۷۱	تشخیص، ۷۹
گوآتر آندمیک، ۱۷۲	تظاهرات، ۷۹
گوآتر اسپورادیک، ۱۷۲	کمبود LCAT، ۴۷۰
گوآتر اطفال، ۱۷۲	کمفعالی میل جنسی، ۲۳
گوآتر تحت جناغی، ۱۷۲	کمکاری اکتسابی هیپوفیز، ۷۲
گوآتر ساده، ۱۷۱	کوتاهی قد، ۷۷
گوآتر کولوئیدی، ۱۷۲	تشخیص، ۷۸
گوآتر منتشر غیرسمی، ۱۷۱	تظاهرات، ۷۸
اتیولوژی، ۱۷۱	کوتاهی قد تغذیه‌ای، ۷۸
پاتوزنز، ۱۷۱	کوتاهی قد روانی اجتماعی، ۷۸
تظاهرات بالینی، ۱۷۲	کورتیزول، ۴۲، ۴۱۵، ۴۴۳
تظاهرات تشخیصی، ۱۷۲	کورتیکوتروپ، ۹۱
گوآتر مولتی ندولر سخی، ۱۷۴	کوردومهای زینی، ۹۰
گوآتر مولتی ندولر غیرسمی، ۱۷۳	کوریوکارسینوما، ۹۱
اتیولوژی، ۱۷۳	کوزینتروپین، ۲۹
پاتوزنز، ۱۷۳	کیستهای آراکنوئید، ۹۰
تشخیص، ۱۷۳	کیستهای راکه، ۹۰
تظاهرات بالینی، ۱۷۳	کیفوپلاستی، ۵۹۷
	کیناز Rho، ۱۰
گیرنده‌های تیروزین کیناز، ۵۶	
گیرنده‌های سیتوکینین، ۵۶	
گیرنده‌های هسته‌ای، ۵۶، ۵۷	
لاکتوتروپ، ۹۱	
لاکتوژن جفتی انسان، ۶۴	
لاکونا‌های هاشیپ، ۴۹۵	
لانترئید، ۱۰۴	
لپتین، ۷۲	
لپرشونسم، ۴۱۸	
لنفوتوکسین، ۵۳۹	
لنفوم تیروئید، ۱۸۵	
لووتیروکسین، ۱۵۱، ۱۶۰، ۱۶۷، ۱۷۰	
لووستاتین، ۱۵۲	
لونورژسترل، ۳۰	
لیبیدو، ۱۰	
لیپمی شبکه، ۴۵۸	
لیپوآتروفی، ۴۲۶	
لیپوپروتئین، ۴۴۸	
ترکیب، ۴۴۹	
طبقه‌بندی، ۴۴۹	
متابولیسم، ۴۴۹	
مسیرهای متابولیک، ۴۵۲	
لیپوپروتئین لیپاز، ۴۵۱	
لیپوپروتئین‌های با چگالی متوسط، ۴۴۹	
لیپوپروتئین‌های بسیار کم چگالی، ۴۴۹	
لیپوپروتئین‌های پر چگالی، ۴۴۹	
لیپوپروتئین‌های کم چگالی، ۴۴۹	
لیپودیستروپی، ۴۱۸	
لیپولیز، ۴۳۷	
لیپوهیپرتروفی، ۴۳۶	
لیتیوم، ۵۳۶	
ماهی، ۴۷۳	
متاستازهای هیپوفیزی، ۹۰	
متانفرین، ۲۲۸	
مت آنکفالین، ۶۸	
متفورمین، ۳۹۷، ۴۰۵، ۴۰۶، ۴۲۱	
متوکلوپرامید، ۲۲۷	
متیل پردنیزولون، ۶۰۷	
متی‌مازول، ۱۶۰، ۱۶۲	
محور تیروئید، ۱۳۲	
محورهای هیپوفیزی، ۶۴	
مدروکسی پروژسترون استات، ۳۶	
مراقبت جامع دیابت، ۳۸۴	
مطالعه کوماموتو، ۴۲۱	
معیارهای اصلاح شده فریمن و گالوی، ۲۷	

عملکرد، ۶۲	هورمون، ۴۲	معیارهای اصلاح شده فریمن و گالوی، ۲۶
هورمون محرک تیروئید، ۴۹، ۶۲، ۷۰، ۱۳۲، ۵۴۲	افزایش بیش از حد، ۴۳	مفنامیک اسید، ۳۹
آدنومهای ترشح کننده، ۱۱۱	انتقال، ۵۲	مگالین، ۵۴
ترشح، ۷۰	تخریب، ۵۲	ملورئوستوز، ۶۰۸
سنتز، ۷۰	ترشح، ۵۲	مننژیوم، ۹۰، ۸۵
عملکرد، ۷۰	خانواده، ۴۹	منونروپاتی، ۴۲۷
نحوه عمل TSH، ۱۲۵	ریتیم، ۶۱	منونروپاتی مولتیپلکس، ۴۲۸
هورمون محرک جسم زرد، ۲۶، ۳۲، ۶۲	سنتز، ۵۲	منیزیوم
هورمون محرک فولیکول، ۳۲، ۴۹	سیستمهای تنظیم کننده فیدبکی، ۵۹	متابولیسم، ۵۰۶
هورمون محرک فولیکول ها، ۶۲	عملکرد، ۵۸	مهارکننده فعال کننده پلاسمینوژن ۱، ۴۲۲
هومئوستاز، ۵۸	عملکرد از طریق گیرنده ها، ۵۴	مهارکننده های آلفاگلوکزیداز، ۴۰۷
هیپراستوز قشری فراگیر، ۶۰۸	فراوری، ۵۲	مهارکننده های آلفاگلوکزیداز، ۴۰۰
هیپرانسولینیسم اندوزن، ۴۴۴	کمبود، ۴۵	مهارکننده های آلفاگلوکزیداز، ۴۰۱
هیپریپاراتیروئیدی، ۴۷	گیرنده، ۴۹	مهارکننده های جذب کلسترول، ۴۷۸
هیپریپاراتیروئیدی بدون علامت، ۵۲۶	ماهیت، ۴۹	مهارکننده های HMG-CoA ردوکتاز، ۴۷۷
هیپریپاراتیروئیدیسم، ۵۳۳، ۶۱۵	مقاومت، ۴۵	میتوتان، ۱۰۹
هیپریپاراتیروئیدیسم اولیه، ۵۲۶	هورمون آدرنوکورتیکوتروپ، ۶۸، ۶۲، ۲۶	میدودرین، ۴۲۸
آسیب شناسی، ۵۲۷	ترشح، ۶۸	میکروآلبومینوری، ۴۲۰، ۴۲۴، ۴۲۵
تاریخچه طبیعی، ۵۲۶	سنتز، ۶۸	میکزد، ۱۴۸
تشخیص، ۵۳۳	عملکرد، ۶۹	میکزد پره تیپال، ۱۵۸
سبب شناسی، ۵۲۶	هورمون آزادکننده تیروتروپین، ۴۹	میکوباکتریوم توپرکولوزیس، ۴۳۵
علامه و نشانه ها، ۵۳۰	هورمون آزاد کننده گنادوتروپین، ۳۲	مینرالوکورتیکوئید، ۴۳
میزان بروز، ۵۲۶	هورمون آزاد کننده گنادوتروپین، ۴۹، ۶۵، ۷۲	مینوکسیدیل، ۲۶
نقص های ژنتیکی، ۵۲۷	هورمون آزاد کننده گنادوتروپین، ۱۴	میوزیت استخوانی شونده، ۶۱۶
هیپریپاراتیروئیدیسم ثانویه شدید، ۵۴۳	هورمون آزاد کننده هورمون رشد، ۷۵	میوزیت استخوانی شونده پیشرونده، ۶۱۶
هیپریپاراتیروئیدی مجزای خانوادگی غیر	هورمون پاراتیروئید، ۴۳، ۴۹، ۵۱۷، ۵۹۴	نئوپلازی متعدد اندوکرین نوع ۲، ۳۳۲
سندرمی، ۵۲۷	تنظیم ترشح، ۵۱۹	نئوپلازیهای متعدد اندوکرین، ۹۳
هیپرپرولاکتینمی، ۱۴، ۴۷، ۹۴	ساختمان، ۵۱۹	نئوپلاسم های خوش خیم تیروئید، ۱۷۶
اتیولوژی، ۹۴	سنتز، ۵۱۹	نئوپلاسم های خوش خیم تیروئید
بررسی های آزمایشگاهی، ۹۶	فعالیت، ۵۲۱	پاتوژن، ۱۷۸
تشخیص، ۹۵	فیزیولوژی، ۵۱۸	طبقه بندی، ۱۷۷
تظاهرات، ۹۵	متابولیسم، ۵۲۰	ناباروری، ۴۷
هیپرتانسیون، ۴۳۲	هورمون تحریک کننده ملانوسیت آلفا، ۶۸	ناپروکسن، ۳۹
هیپرتیروئیدی، ۱۵۴	هورمون تیروئید، ۴۹، ۱۳۳	ناتگلینید، ۴۰۰
هیپرتیروئیدیسم، ۵۴۲	ارزیابی آزمایشگاهی، ۱۴۱	ویتامین D
هیپرتیروکسینمی دیس آلبومینمیک فامیلی، ۱۳۷	انتقال، ۱۳۶	قوس کنترل هورمونی، ۵۱۲
هیپرتیروکسینمی یوتیروئید، ۱۳۷	سنتز، ۱۳۳	ویتامین E، ۳۸۶، ۴۶۸
هیپر فسفاتمی، ۵۰۵	عملکرد، ۱۳۹	ویتامین K، ۴۶۸
علل، ۵۰۵	گیرنده های هسته ای، ۱۳۹	ویروس سن سیشال تنفسی، ۶۰۰
یافته های بالینی، ۵۰۶	متابولیسم، ۱۳۶	وین کریستین، ۲۳۰
هیپر فسفاتمی حاد و شدید، ۵۶۲	معاینه فیزیکی، ۱۴۱	هامار تومهای هیپوتالاموس، ۹۱
هیپرکلسترولمی اتوزوم غالب، ۴۵۷	مقاومت، ۱۴۰	هیپارین، ۵۰۶
هیپرکلسترولمی اتوزوم غالب (ADH)، ۴۶۳	هورمون رشد، ۶۲، ۶۶، ۷۶، ۴۱۵	هموسیدروز، ۵۵۵
هیپرکلسترولمی اتوزوم مغلوب، ۴۶۳، ۴۵۷	ترشح، ۶۶	هموکروماتوز، ۵۵۵
	سنتز، ۶۶	هموگلوبین A1C، ۳۸۳، ۳۸۸



- هیپوکلسمی ساخنگی، ۴۴۶  
 هیپوکلسمی کاذب، ۴۴۶، ۴۴۷  
 هیپوناترمی نوع II، ۱۳۰  
 هیدروکسی آپاتیت، ۶۱۵، ۴۹۲  
 هیدروکسید آلومینیوم، ۵۰۶  
 هیدروکورتیزون، ۸۲، ۵۴۱  
 هیرسوتیسم، ۲۴، ۴۷  
 ارزیابی بالینی، ۲۵  
 ارزیابی هورمونی، ۲۶  
 الگوریتم ارزیابی، ۲۸  
 تشخیص افتراقی، ۲۸  
 هیستوسیتوز X، ۹۰  
 یائسگی، ۴۷  
 ید، ۱۳۴  
 ید رادیواکتیو، ۱۴۳، ۱۶۱  
 ید رادیواکتیو، ۱۵۹  
 یوبی کیتین E3، ۲۲۷  
 یوهیمبین، ۴۲۹
- هیپوفیز، ۶۲  
 هیپوفیز قدامی، ۶۲  
 هیپوفیزیت لنفوسیتی، ۴۲، ۷۳  
 هیپوکلسمی، ۵۱۵، ۵۵۱  
 پاتوفیزیولوژی، ۵۵۱  
 تشخیص های افتراقی، ۵۶۳  
 هیپوکلسمی، ۴۳۶  
 بی خبری، ۴۴۰  
 پاتوفیزیولوژی، ۴۳۹  
 تشخیص مکانیسم بروز، ۴۴۷  
 جلوگیری از بروز مکرر، ۴۴۸  
 در دیابت، ۴۳۹  
 درمان اورژانسی، ۴۴۷  
 سبب شناسی، ۴۳۹  
 عوامل خطر ساز، ۴۴۰  
 کاهش عوامل خطر ساز، ۴۴۲  
 نارسایی اتونوم مرتبط، ۴۴۱  
 نارسایی اتونوم همراه، ۴۴۰
- هیپرکلسترولمی خانوادگی، ۴۵۷  
 هیپرکلسمی، ۵۲۴  
 الگوریتم ارزیابی، ۵۴۶  
 تشخیص افتراقی، ۵۴۵  
 هیپرکلسمی ایدیوپاتیک دوران شیرخوارگی، ۵۴۲  
 هیپرکلسمی خوش خیم خانوادگی، ۵۲۶  
 هیپرکلسمی مرتبط با بدخیمی، ۵۳۹  
 هیپرکلسمی مزمن، ۵۴۵  
 هیپرکلسمی ناشی از بدخیمی، ۵۴۰  
 هیپرکلسمی ناشی از ویتامین D، ۵۴۱  
 هیپرکلسمی هومورال بدخیمی، ۵۳۹  
 هیپرکلسمی هیپوکلسمی اوریک خانوادگی و  
 کندرودیستروفی جانسن، ۵۰۱  
 هیپوتیروئیدی یا تروژنیک، ۱۵۰  
 هیپوفسفاتازی، ۶۰۹  
 هیپوفسفاتی، ۵۰۱  
 یافته های آزمایشگاهی، ۵۰۳  
 یافته های بالینی، ۵۰۳